

**BICYCLIC COMPOUND, METHOD FOR PRODUCING THE SAME AND APPLICATION THEREOF**

**Patent number:** JP2003335776  
**Publication date:** 2003-11-28  
**Inventor:** SHIRAISHI MITSURU; BABA MASANORI; AIKAWA KATSUJI; KANZAKI NAOYUKI; SETO MASAKI; IIZAWA YUJI  
**Applicant:** TAKEDA CHEMICAL INDUSTRIES LTD  
**Classification:**  
**- international:** C07D403/12; A61K31/395; A61K31/4178; A61K31/4196; A61K31/427; A61K31/472; A61K31/496; A61K31/513; A61K31/536; A61K31/5513; A61K31/7072; A61K31/708; A61K45/00; A61P9/10; A61P13/12; A61P29/00; A61P31/18; A61P37/02; A61P37/06; A61P37/08; A61P43/00; C07D403/14; C07D405/12; C07M7/00  
**- european:**  
**Application number:** JP20020229532 20020807  
**Priority number(s):** JP20010240750 20010808; JP20020066809 20020312; JP20020229532 20020807

Report a data error here

**Abstract of JP2003335776**

<P>PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a new cyclic compound having CCR antagonism, especially CCR5 antagonism, and to provide its application. <P>SOLUTION: The compound represented by the formula (1) [wherein, R<SP>1</SP> is a 5 - or 6-membered ring which may be substituted; X<SP>1</SP> is a bond or the like; ring A is a 5 - or 6-membered ring which may be substituted; ring B is a 8 - to 10-membered ring which may be substituted; X<SP>2</SP> is a divalent group having 1 - 4 atoms; Z<SP>1</SP> is a divalent cyclic group or the like; Z<SP>2</SP> is a bond or the like; and R<SP>2</SP> is an amino group which may be substituted, a nitrogen -containing heterocyclic group or the like], or a salt thereof is provided. <P>COPYRIGHT: (C)2004,JPO

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide



(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開2003-335776

(P2003-335776A)

(43) 公開日 平成15年11月28日 (2003. 11. 28)

(51) Int.Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テラト* (参考)
C 0 7 D 403/12		C 0 7 D 403/12	4 C 0 6 3
A 6 1 K 31/395		A 6 1 K 31/395	4 C 0 8 4
31/4178		31/4178	4 C 0 8 6
31/4196		31/4196	
31/427		31/427	

審査請求 未請求 請求項の数56 O L (全 88 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2002-229532 (P2002-229532)

(22) 出願日 平成14年8月7日 (2002. 8. 7)

(31) 優先権主張番号 特願2001-240750 (P2001-240750)

(32) 優先日 平成13年8月8日 (2001. 8. 8)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(31) 優先権主張番号 特願2002-66809 (P2002-66809)

(32) 優先日 平成14年3月12日 (2002. 3. 12)

(33) 優先権主張国 日本 (J P)

(71) 出願人 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号

(72) 発明者 白石 充

兵庫県尼崎市塚口町4丁目33番地の26

(72) 発明者 馬場 昌範

鹿児島県鹿児島市皇徳寺台3丁目54-19

(72) 発明者 合川 勝二

大阪府高槻市寺谷町24-18

(74) 代理人 100062144

弁理士 青山 稔 (外2名)

最終頁に続く

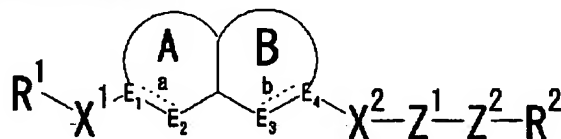
(54) 【発明の名称】 二環性化合物、その製造法および用途

(57) 【要約】

【課題】 CCR拮抗作用、特にCCR5拮抗作用を有する新規環状化合物およびその用途を提供する。

【解決手段】 式

【化1】

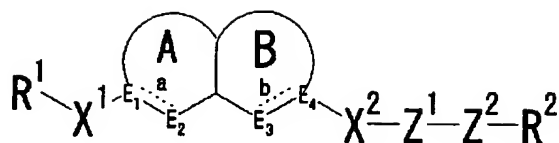


〔式中、R<sup>1</sup>は置換されていてもよい5～6員環を、X<sup>1</sup>は結合手等を、環Aは置換されていてもよい5～6員環を、環Bは置換されていてもよい8～10員環を、X<sup>2</sup>は原子数1～4の2価の基を、Z<sup>1</sup>は2価の環状基等

を、Z<sup>2</sup>は結合手等を、R<sup>2</sup>は置換されていてもよいアミノ基、含窒素複素環基等を示す〕で表される化合物またはその塩。

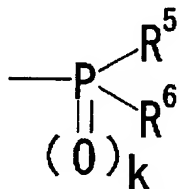
【特許請求の範囲】

【請求項1】 式：



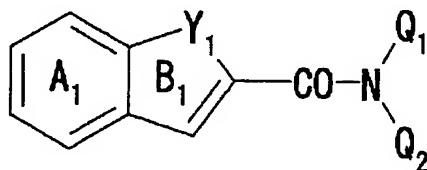
〔式中、 $R^1$  は置換されていてもよい5～6員環を示し、 $X^1$  は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、環Aは置換されていてもよい5ないし6員環を示し、環Bは置換されていてもよい8～10員環を示し、 $E_1$  および $E_4$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_2$  および $E_3$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、aおよびbはそれぞれ単結合または二重結合であることを示し、 $X^2$  は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $Z^1$  は結合手または2価の環状基を示し、 $Z^2$  は結合手または2価の基を示し、 $R^2$  は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)式

【化2】



〔式中、kは0または1を示し、kが0の時、リン原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^5$  および $R^6$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^5$  および $R^6$  は互いに結合して隣接するリン原子とともに環状基を形成していてもよい〕で表される基、(4)置換されていてもよいアミノ基または(5)置換されていてもよいグアニジノ基を示す〕で表される化合物(ただし、式：

【化3】

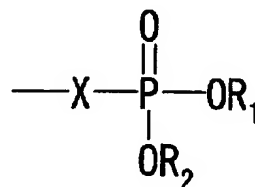


〔式中、環 $A_1$  は置換基を有していてもよいベンゼン環

【化1】

を示し、 $Y_1$  は環 $B_1$  が8員環を形成する2価の基を示し、 $Q_1$  は式：

【化4】



〔式中、Xは結合手または2価の基を示し、 $R_1$  および $R_2$  は同一または異なって水素あるいは低級アルキルを示すか、または互いに結合して環を形成していてもよい〕で表される基を示し、 $Q_2$  は水素、置換されていてもよい炭化水素基または置換されていてもよい複素環基を示す〕で表される化合物を除く〕またはその塩。

【請求項2】 請求項1記載の化合物のプロドラッグ。

【請求項3】  $R^1$  がそれぞれ置換されていてもよいベンゼン、フラン、チオフェン、ビリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンまたはテトラヒドロピランである請求項1記載の化合物。

【請求項4】  $R^1$  が置換されていてもよいベンゼンである請求項1記載の化合物。

【請求項5】 環Bが置換されていてもよい8員環である請求項1記載の化合物。

【請求項6】  $Z^1$  が(1)ハロゲン原子、(2)ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-4$ アルキル基および(3)ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-4$ アルコキシ基から選ばれた置換基で置換されていてもよいフェニレンである請求項1記載の化合物。

【請求項7】  $Z^1$  がメチル基またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよいフェニレンである請求項1記載の化合物。

【請求項8】  $Z^2$  が $-Z^2 a - W^1 - Z^2 b - [Z^2 a$  および $Z^2 b$  はそれぞれO、 $S(O)_m$  (mは0、1または2を示す)、置換されていてもよいイミノ基または結合手を示し、 $W^1$  は置換されていてもよいアルキレン鎖、アルケニレン鎖または結合手を示す〕で表される基である請求項1記載の化合物。

【請求項9】  $Z^2$  が $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$ または $-S(O)_m-CH_2-$  (mは0、1または2を示す)で表される基である請求項1記載の化合物。

【請求項10】  $Z^2$  が $-S(O)_m-CH_2-$  (mは



0、1または2を示す)で表される基である請求項1記載の化合物。

【請求項11】  $R^2$  が(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)置換されていてもよいアミノ基または(4)置換されていてもよいグアニジノ基である請求項1記載の化合物。

【請求項12】  $R^2$  が置換されていてもよいアミノ基、または置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子もしくは酸素原子を含有していてもよい含窒素複素環基である請求項1記載の化合物。

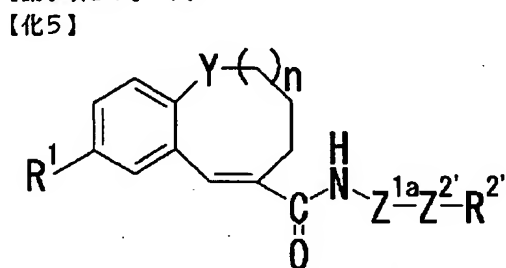
【請求項13】  $R^2$  が式 $-NRR'$  ( $R$ および $R'$ はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基を示す)で表される請求項1記載の化合物。

【請求項14】  $R^2$  が置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基である請求項1記載の化合物。

【請求項15】  $R^2$  が置換されていてもよいイミダゾリル基または置換されていてもよいトリアゾリル基である請求項1記載の化合物。

【請求項16】  $R^1$  がそれぞれ置換基としてハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1-6$ アルキル、 $C_1-6$ アルコキシ、 $C_1-6$ アルコキシ- $C_1-6$ アルキルまたは $C_1-6$ アルコキシ- $C_1-6$ アルコキシを有していてもよいベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンまたはテトラヒドロピランを、環Bが環構成原子として酸素原子、窒素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を有していてもよく、置換基として置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基またはホルミルを有していてもよい8ないし10員環を、 $Z^1$  が(1)ハロゲン原子、(2)ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-4$ アルキル基および(3)ハロゲン原子で置換されていてもよい $C_1-4$ アルコキシ基から選ばれた置換基で置換されていてもよいベンゼンを、 $Z^2$  が $-Z^2a-W^1-Z^2b-$  [ $Z^2a$  および  $Z^2b$  はそれぞれO、 $S(O)_m$  ( $m$ は0、1または2を示す)、置換されていてもよいイミノ基、結合手を示し、 $W^1$ は結合手またはそれぞれ置換基として $C_1-6$ アルキル、水酸基、ヒドロキシイミノ、 $C_1-6$ アルコキシイミノ有していてもよい $C_1-4$ アルキレン鎖または $C_2-4$ アルケニレン鎖を、 $R^2$ が $C_1-4$ アルキル基で置換されていてもよいアミノ基または環構成原子として硫黄原子もしくは酸素原子を含有していてもよく、 $C_1-4$ アルキル基で置換されていてもよい含窒素複素環基である請求項1記載の化合物。

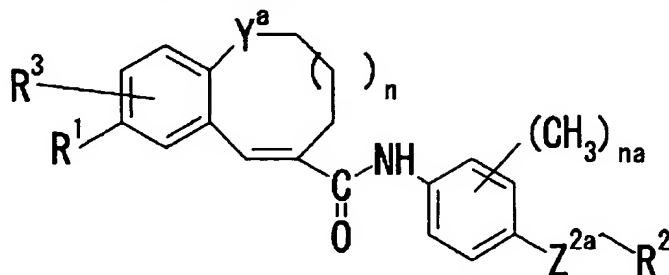
【請求項17】 式：



【式中、 $Z^1a$ は5または6員の芳香環を示し、 $Z^2b$ は $Z^2a-W^2-Z^2b-$  ( $Z^2a$  および  $Z^2b$  はそれぞれO、 $S(O)_m$  ( $m$ は0、1または2を示す)、置換されていてもよいイミノ基、結合手を、 $W^2$ は置換されていてもよいアルキレン鎖を示す)で表される基を示し、 $n$ は1、2または3を示し、 $Y$ はO、 $S(O)_p$  ( $p$ は0、1または2を示す)、 $CH_2$  または  $NR^4$  ( $R^4$ は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基)を示し、 $R^2'$ は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)置換されていてもよいアミノ基または(4)置換されていてもよいグアニジノ基を示し、 $R^1$ は請求項1記載と同意義である]で表される化合物またはその塩。

【請求項18】 式：

【化6】



〔式中、 $R^1$  は ( $C_1 - 6$  アルコキシ- $C_1 - 6$  アルコキシ) フェニルを、 $R^2$  は (1)  $N - C_1 - 6$  アルキル- $N$ -テトラヒドロピラニルアミノ、(2) 置換されていてもよい  $C_1 - 6$  アルキルで置換されていてもよいイミダゾリルまたは (3) 置換されていてもよい  $C_1 - 6$  アルキルで置換されていてもよいトリアゾリルを、 $R^3$  は水素原子、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよい低級アルコキシ基を、 $Y^*$  は

(1) 酸素原子 (2)  $S(O)_p$  ( $p$  は 0、1 または 2 を示す) (3)  $CH_2$  または (4) 置換基としてホルミル、置換されていてもよい  $C_1 - 6$  アルキル、置換されていてもよい  $C_2 - 6$  アルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアリールメチルまたは置換されていてもよい複素環メチルを有していてもよいイミノ基を、 $n$  は 1、2 または 3 を、 $n_a$  は 0 または 1 を、 $Z^2$  は結合手、 $S$ 、 $S$  または  $SO_2$  を示す〕で表される化合物またはその塩。

【請求項 19】  $Z^2$  は  $SO$  を示す請求項 18 記載の化合物。

【請求項 20】  $Z^2$  は立体配置が (S) の  $SO$  を示す請求項 18 記載の化合物。

【請求項 21】  $Y^*$  は置換基としてホルミル、置換されていてもよい  $C_1 - 6$  アルキル、置換されていてもよい  $C_1 - 6$  アルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアリールメチルまたは置換されていてもよい複素環メチルを有していてもよいイミノ基を示す請求項 18 記載の化合物。

【請求項 22】  $8 - [4 - (2 - \text{ブトキシエトキシ}) \text{フェニル}] - 1 - \text{イソブチル} - N - [4 - [N - \text{メチル} - N - (\text{テトラヒドロピラン} - 4 - \text{イル}) \text{アミノ}] \text{メチル}] \text{フェニル} - 1, 2, 3, 4 - \text{テトラヒドロ} - 1 - \text{ベンズアゾシン} - 5 - \text{カルボキサミド}$ 。

【請求項 23】 (S) -  $8 - [4 - (2 - \text{ブトキシエトキシ}) \text{フェニル}] - 1 - \text{イソブチル} - N - [4 - [ (1 - \text{プロピル} - 1H - \text{イミダゾール} - 5 - \text{イル}) \text{メチル}] \text{スルフィニル}] \text{フェニル} - 1, 2, 3, 4 - \text{テトラヒドロ} - 1 - \text{ベンズアゾシン} - 5 - \text{カルボキサミド}$  メタンスルホン酸塩。

【請求項 24】 (S) -  $8 - [4 - (2 - \text{ブトキシエトキシ}) \text{フェニル}] - 1 - \text{プロピル} - N - [4 - [ (1 - \text{プロピル} - 1H - \text{イミダゾール} - 5 - \text{イル}) \text{メチル}] \text{スルフィニル}] \text{フェニル} - 1, 2, 3, 4 - \text{テトラヒドロ} - 1 - \text{ベンズアゾシン} - 5 - \text{カルボキサミド}$  メタンスルホン酸塩。

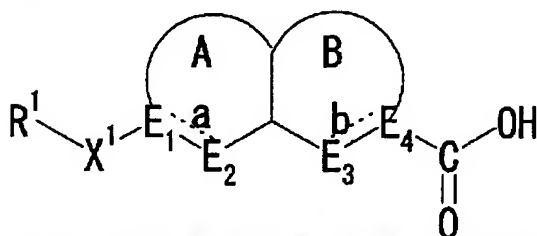
【請求項 25】 (S) -  $1 - \text{イソブチル} - 8 - [4 - (2 - \text{プロボキシエトキシ}) \text{フェニル}] - N - [4 - [ (1 - \text{プロピル} - 1H - \text{イミダゾール} - 5 - \text{イル}) \text{メチル}] \text{スルフィニル}] \text{フェニル} - 1, 2, 3, 4 -$

テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド。

【請求項 26】 (S) -  $8 - [4 - (2 - \text{ブトキシエトキシ}) \text{フェニル}] - 1 - [ (1 - \text{メチル} - 1H - \text{ピラゾール} - 4 - \text{イル}) \text{メチル}] - N - [4 - [ (1 - \text{プロピル} - 1H - \text{イミダゾール} - 5 - \text{イル}) \text{メチル}] \text{スルフィニル}] \text{フェニル} - 1, 2, 3, 4 - \text{テトラヒドロ} - 1 - \text{ベンズアゾシン} - 5 - \text{カルボキサミド}$ 。

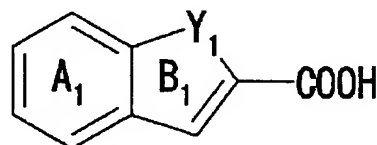
【請求項 27】 (S) -  $8 - [4 - (2 - \text{ブトキシエトキシ}) \text{フェニル}] - 1 - \text{イソブチル} - N - [4 - [ (4 - \text{プロピル} - 4H - 1, 2, 4 - \text{トリアゾール} - 3 - \text{イル}) \text{メチル}] \text{スルフィニル}] \text{フェニル} - 1, 2, 3, 4 - \text{テトラヒドロ} - 1 - \text{ベンズアゾシン} - 5 - \text{カルボキサミド}$ 。

【請求項 28】 式：  
【化 7】



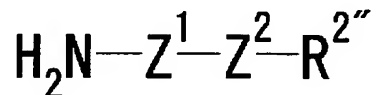
(式中、各記号は請求項 1 記載と同意義) で表される化合物〔ただし、式：

【化 8】



(式中、各記号は請求項 1 記載と同意義である) で表される化合物を除く〕、その塩またはその反応性誘導体と、式：

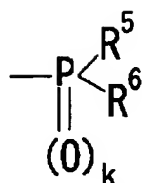
【化 9】



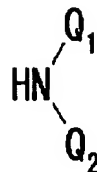
(式中、 $Z^1$  および  $Z^2$  は請求項 1 記載と同意義であり、 $R^{2''}$  は (1) 置換されていてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が 4 級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基または

(3) 式：

【化 10】



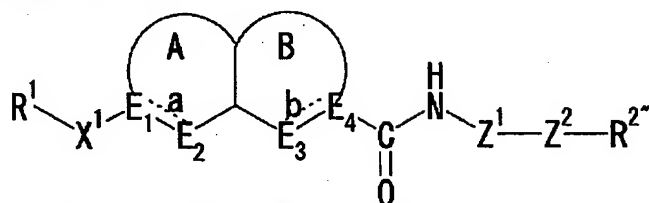
【化11】



(式中、kは0または1を示し、kが0の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される化合物 [ただし、式:

(式中、各記号は請求項1記載と同意義である) で表される化合物を除く] またはその塩とを縮合反応に付し、所望により、脱保護反応、酸化・還元反応および/または四級化反応に付すことを特徴とする式:

【化12】

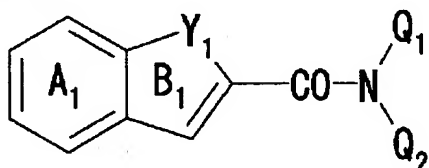


(式中、R<sup>2\*</sup> は上記と同意義であり、他の記号は請求項1記載と同意義である) で表される化合物 [ただし、式:

(式中、R<sup>3</sup> は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基を示し、他の記号は請求項1記載と同意義) で表される化合物 [ただし、式:

【化15】

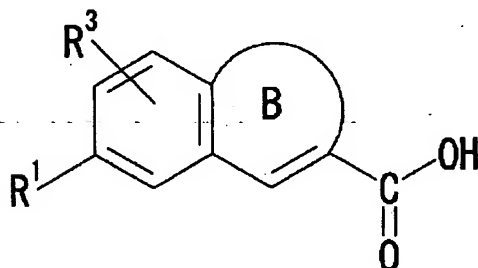
【化13】



(式中、各記号は請求項1記載と同意義である) で表される化合物を除く] またはその塩の製造法。

【請求項29】 式:

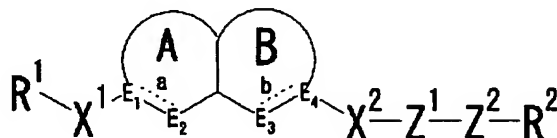
【化14】



(式中、各記号は請求項1記載と同意義である) で表される化合物を除く]、またはその塩。

【請求項30】 式:

【化16】

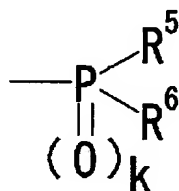


【式中、R<sup>1</sup> は置換されていてもよい5～6員環を示し、X<sup>1</sup> は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、環Aは置換されてい

てもよい5ないし6員環を示し、環Bは置換されていてもよい8～10員環を示し、E<sub>1</sub> および E<sub>4</sub> はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていても

よい窒素原子を示し、 $E_2$  および  $E_3$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、 $a$  および  $b$  はそれぞれ単結合または二重結合であることを示し、 $X^2$  は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $Z^1$  は結合手または2価の環状基を示し、 $Z^2$  は結合手または2価の基を示し、 $R^2$  は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)式:

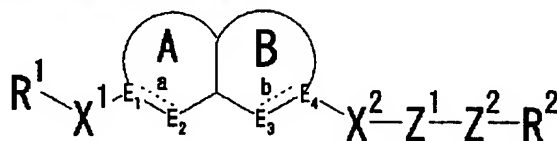
【化17】



(式中、 $k$ は0または1を示し、 $k$ が0の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^5$  および  $R^6$  は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基、(4)置換されていてもよいアミノ基または(5)置換されていてもよいグアニジノ基を示す]で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグを含有するCCR拮抗剤組成物。

【請求項31】 請求項1記載の化合物、その塩またはそのプロドラッグを含有する医薬組成物。

【請求項32】 CCR拮抗剤である請求項31記載の



[式中、 $R^1$  は置換されていてもよい5～6員環を示し、 $X^1$  は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、環Aは置換されていてもよい5ないし6員環を示し、環Bは置換されていてもよい8～10員環を示し、 $E_1$  および  $E_4$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_2$  および  $E_3$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、 $a$  および  $b$  はそれぞれ単結合または二重結合であることを示し、 $X^2$  は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $Z^1$  は結合手または2価

組成物。

【請求項33】 CCRがCCR5および/またはCCR2である請求項30記載の組成物。

【請求項34】 CCRがCCR5である請求項30記載の組成物。

【請求項35】 HIV感染症、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、腎炎・腎症または動脈硬化の予防・治療剤である請求項30記載の組成物。

【請求項36】 HIVの感染症の予防・治療剤である請求項30記載の組成物。

【請求項37】 AIDSの予防・治療剤である請求項30記載の組成物。

【請求項38】 AIDSの病態進行抑制剤である請求項30記載の組成物。

【請求項39】 輸血用血液または血液製剤である請求項30記載の組成物。

【請求項40】 臓器または骨髄移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤である請求項30記載の組成物。

【請求項41】 さらにプロテアーゼ阻害剤および/または逆転写酵素阻害剤を組み合わせる請求項30記載の組成物。

【請求項42】 逆転写酵素阻害剤がジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ラミブジン、スタブジン、ネビラビン、デラビルジン、エファビレンツまたはアバカビルである請求項41記載の組成物。

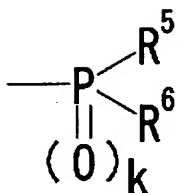
【請求項43】 プロテアーゼ阻害剤がサキナビル、リトナビル、インジナビル、アムプレナビルまたはネルフィナビルである請求項41記載の組成物。

【請求項44】 式:

【化18】

の環状基を示し、 $Z^2$  は結合手または2価の基を示し、 $R^2$  は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)式:

【化19】



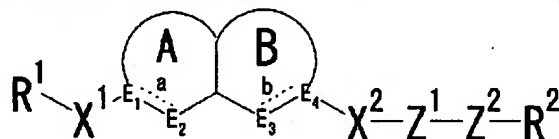
(式中、kは0または1を示し、kが0の時、燐原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は互いに結合して隣接する燐

原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される基、(4) 置換されていてもよいアミノ基または(5) 置換されていてもよいグアニジノ基を示す] で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするCCR5を拮抗する方法。

【請求項45】 さらにプロテアーゼ阻害剤および/または逆転写酵素阻害剤を投与することを特徴とする請求項44記載の方法。

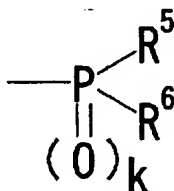
【請求項46】 式：

【化20】



[式中、R<sup>1</sup> は置換されていてもよい5～6員環を示し、X<sup>1</sup> は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、環Aは置換されていてもよい5ないし6員環を示し、環Bは置換されていてもよい8～10員環を示し、E<sub>1</sub> および E<sub>4</sub> はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、E<sub>2</sub> および E<sub>3</sub> はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、aおよびbはそれぞれ単結合または二重結合であることを示し、X<sup>2</sup> は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、Z<sup>1</sup> は結合手または2価の環状基を示し、Z<sup>2</sup> は結合手または2価の基を示し、R<sup>2</sup> は(1) 置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3) 式：

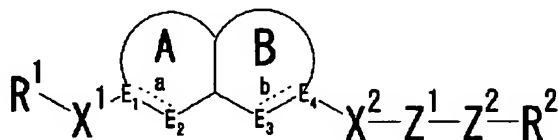
【化21】



(式中、kは0または1を示し、kが0の時、燐原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R<sup>5</sup> および R<sup>6</sup> は互いに結合して隣接する燐原子とともに環状基を形成していてもよい) で表される基、(4) 置換されていてもよいアミノ基または(5) 置換されていてもよいグアニジノ基を示す] で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするHIV感染症、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、腎炎・腎症、動脈硬化の予防・治療方法。

【請求項47】 臓器または骨髄移植時に、式：

【化22】

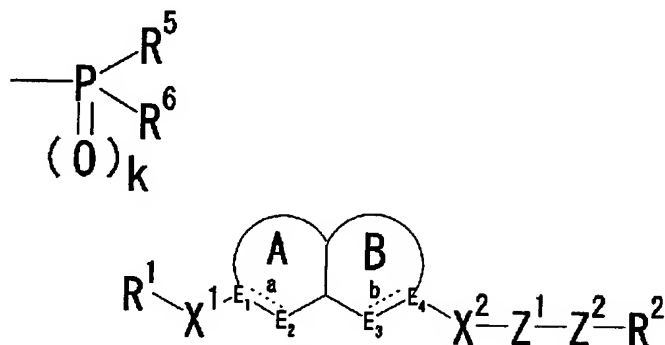


[式中、R<sup>1</sup> は置換されていてもよい5～6員環を示し、X<sup>1</sup> は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、環Aは置換されてい

てもよい5ないし6員環を示し、環Bは置換されていてもよい8～10員環を示し、E<sub>1</sub> および E<sub>4</sub> はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていても

よい窒素原子を示し、 $E_2$  および  $E_3$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、 $a$  および  $b$  はそれぞれ単結合または二重結合であることを示し、 $X^2$  は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $Z^1$  は結合手または2価の環状基を示し、 $Z^2$  は結合手または2価の基を示し、 $R^2$  は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)式：

【化23】

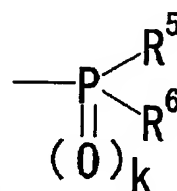


【式中、 $R^1$  は置換されていてもよい5～6員環を示し、 $X^1$  は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、環Aは置換されていてもよい5ないし6員環を示し、環Bは置換されていてもよい8～10員環を示し、 $E_1$  および  $E_4$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_2$  および  $E_3$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、 $a$  および  $b$  はそれぞれ単結合または二重結合であることを示し、 $X^2$  は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $Z^1$  は結合手または2価の環状基を示し、 $Z^2$  は結合手または2価の基を示し、 $R^2$  は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)式：

【化25】

(式中、 $k$ は0または1を示し、 $k$ が0の時、燐原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^5$  および  $R^6$  は互いに結合して隣接する燐原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基、(4)置換されていてもよいアミノ基または(5)置換されていてもよいグアニジノ基を示す]で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することと特徴とする移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療方法。

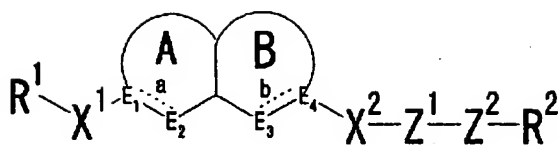
【請求項48】 輸血時または血液製剤使用時に、式：【化24】



(式中、 $k$ は0または1を示し、 $k$ が0の時、燐原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^5$  および  $R^6$  は互いに結合して隣接する燐原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基、(4)置換されていてもよいアミノ基または(5)置換されていてもよいグアニジノ基を示す]で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの有効量を投与することと特徴とするHIV感染を予防する方法。

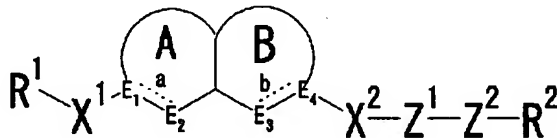
【請求項49】 輸血時または血液製剤使用時が輸血または血液製剤使用の1時間前ないし同時である請求項48に記載の方法。

【請求項50】 輸血用血液または血液製剤に式：【化26】



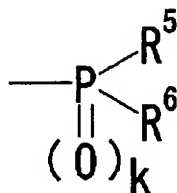
〔式中、R¹は置換されていてもよい5～6員環を示し、X¹は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、環Aは置換されていてもよい5ないし6員環を示し、環Bは置換されていてもよい8～10員環を示し、E₁およびE₄はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、E₂およびE₃はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、aおよびbはそれぞれ単結合または二重結合であることを示し、X²は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、Z¹は結合手または2価の環状基を示し、Z²は結合手または2価の基を示し、R²は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)式：

〔化27〕



〔式中、R¹は置換されていてもよい5～6員環を示し、X¹は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、環Aは置換されていてもよい5ないし6員環を示し、環Bは置換されていてもよい8～10員環を示し、E₁およびE₄はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、E₂およびE₃はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、aおよびbはそれぞれ単結合または二重結合であることを示し、X²は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、Z¹は結合手または2価の環状基を示し、Z²は結合手または2価の基を示し、R²は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)式：

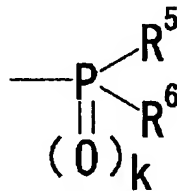
〔化29〕



〔式中、kは0または1を示し、kが0の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、R⁵およびR⁶はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R⁵およびR⁶は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい〕で表される基、(4)置換されていてもよいアミノ基または(5)置換されていてもよいグアニジノ基を示す〕で表される化合物、またはその塩を配合することを特徴とする、HIVウィルスの感染および増殖が防止または抑制された輸血用血液または血液製剤の製造法。

〔請求項51〕 輸血用血液または血液製剤に式：

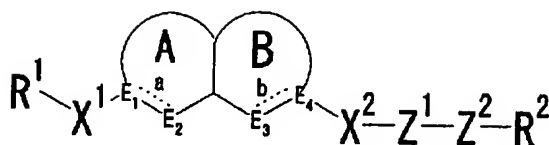
〔化28〕



〔式中、kは0または1を示し、kが0の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、R⁵およびR⁶はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、R⁵およびR⁶は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい〕で表される基、(4)置換されていてもよいアミノ基または(5)置換されていてもよいグアニジノ基を示す〕で表される化合物、またはその塩を配合することを特徴とする、輸血用血液または血液製剤におけるHIVウィルスの感染および増殖を防止または抑制する方法。

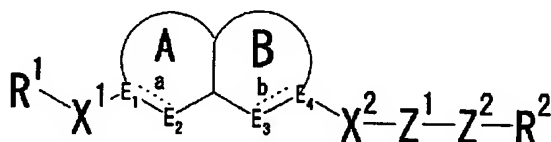
〔請求項52〕 CCR5拮抗剤を製造するための、式：

〔化30〕



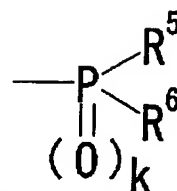
〔式中、 $R^1$  は置換されていてもよい5～6員環を示し、 $X^1$  は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、環Aは置換されていてもよい5ないし6員環を示し、環Bは置換されていてもよい8～10員環を示し、 $E_1$  および $E_4$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_2$  および $E_3$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、aおよびbはそれぞれ単結合または二重結合であることを示し、 $X^2$  は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $Z^1$  は結合手または2価の環状基を示し、 $Z^2$  は結合手または2価の基を示し、 $R^2$  は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)式：

〔化31〕



〔式中、 $R^1$  は置換されていてもよい5～6員環を示し、 $X^1$  は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、環Aは置換されていてもよい5ないし6員環を示し、環Bは置換されていてもよい8～10員環を示し、 $E_1$  および $E_4$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_2$  および $E_3$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、aおよびbはそれぞれ単結合または二重結合であることを示し、 $X^2$  は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $Z^1$  は結合手または2価の環状基を示し、 $Z^2$  は結合手または2価の基を示し、 $R^2$  は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)式：

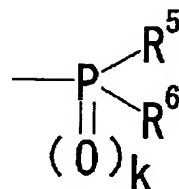
〔化33〕



〔式中、 $k$ は0または1を示し、 $k$ が0の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^5$  および $R^6$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^5$  および $R^6$  は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基、(4)置換されていてもよいアミジノ基または(5)置換されていてもよいグアニジノ基を示す]で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの使用。

【請求項53】 臓器または骨髄移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤を製造するための、式：

〔化32〕

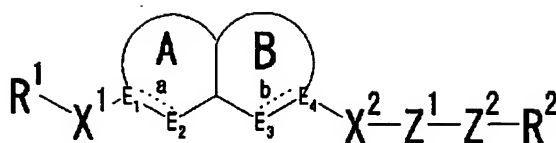


〔式中、 $k$ は0または1を示し、 $k$ が0の時、磷原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^5$  および $R^6$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^5$  および $R^6$  は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基、(4)置換されていてもよいアミジノ基または(5)置換されていてもよいグアニジノ基を示す]で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの使用。

【請求項54】 HIV感染症、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療剤を製造するための、式：

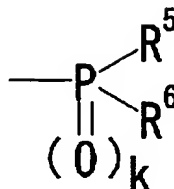
〔化34〕





【化35】

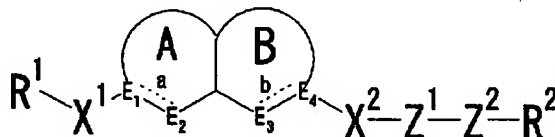
〔式中、 $R^1$  は置換されていてもよい5～6員環を示し、 $X^1$  は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、環Aは置換されていてもよい5ないし6員環を示し、環Bは置換されていてもよい8～10員環を示し、 $E_1$  および $E_4$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_2$  および $E_3$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、aおよびbはそれぞれ単結合または二重結合であることを示し、 $X^2$  は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $Z^1$  は結合手または2価の環状基を示し、 $Z^2$  は結合手または2価の基を示し、 $R^2$  は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)式：



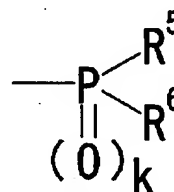
(式中、 $k$ は0または1を示し、 $k$ が0の時、燐原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^5$  および $R^6$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^5$  および $R^6$  は互いに結合して隣接する燐原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基、(4)置換されていてもよいアミノ基または(5)置換されていてもよいグアニジノ基を示す]で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの使用。

【請求項5】 輸血用血液または血液製剤を製造するための、式：

【化36】



〔式中、 $R^1$  は置換されていてもよい5～6員環を示し、 $X^1$  は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、環Aは置換されていてもよい5ないし6員環を示し、環Bは置換されていてもよい8～10員環を示し、 $E_1$  および $E_4$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_2$  および $E_3$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、aおよびbはそれぞれ単結合または二重結合であることを示し、 $X^2$  は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $Z^1$  は結合手または2価の環状基を示し、 $Z^2$  は結合手または2価の基を示し、 $R^2$  は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)式：

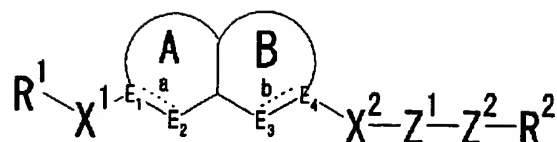


(式中、 $k$ は0または1を示し、 $k$ が0の時、燐原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^5$  および $R^6$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^5$  および $R^6$  は互いに結合して隣接する燐原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される基、(4)置換されていてもよいアミノ基または(5)置換されていてもよいグアニジノ基を示す]で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの使用。

【請求項56】 プロテアーゼ阻害剤および/または逆転写酵素阻害剤含有するHIVの感染症の予防・治療剤を製造するための式：

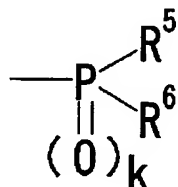
【化38】

【化37】



〔式中、 $R^1$  は置換されていてもよい5～6員環を示し、 $X^1$  は結合手または直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、環Aは置換されていてもよい5ないし6員環を示し、環Bは置換されていてもよい8～10員環を示し、 $E_1$  および  $E_4$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子または置換されていてもよい窒素原子を示し、 $E_2$  および  $E_3$  はそれぞれ置換されていてもよい炭素原子、置換されていてもよい窒素原子、酸化されていてもよい硫黄原子または酸素原子を示し、aおよびbはそれぞれ単結合または二重結合であることを示し、 $X^2$  は直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基を示し、 $Z^1$  は結合手または2価の環状基を示し、 $Z^2$  は結合手または2価の基を示し、 $R^2$  は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)式：

〔化39〕



〔式中、kは0または1を示し、kが0の時、リン原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^5$  および  $R^6$  は互いに結合して隣接するリン原子とともに環状基を形成していてもよい〕で表される基、(4)置換されていてもよいアミジノ基または(5)置換されていてもよいグアニジノ基を示す〕で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの使用。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】本発明は、CCR拮抗作用、特にCCR5拮抗作用を有する新規環状化合物およびその用途に関する。

【0002】

【従来の技術】近年、AIDS(後天性免疫不全症候群)の治療法としてHIV(ヒト免疫不全ウイルス)ア

ロテアーゼ阻害剤が開発され、従来から使用されてきた2つのHIV逆転写酵素阻害剤と組み合わせることにより、AIDSの治療が格段に進歩したが、AIDS撲滅のためには未だ十分とは言えず、さらに別の作用機構に基づく新しい抗AIDS薬の開発が望まれている。HIVが標的細胞に侵入する際のレセプターとして、CD4が以前から知られているが、最近になってマクロファージ指向性HIVのセカンドレセプターとしてCCR5、T細胞指向性のセカンドレセプターとしてCXCR4と呼ばれる7回膜貫通型Gタンパク質共役型ケモカインレセプターがそれぞれ見い出されており、これらのケモカインレセプターがHIVの感染成立・伝播に必須の役割を果たしていると考えられている。事実、度重なる暴露にもかかわらずHIV感染に抵抗性を示したヒトは、そのCCR5遺伝子がホモに欠失した変異をもっていたとの報告もある。したがって、CCR5拮抗物質は、新しい抗HIV薬となることが期待され、CCR5拮抗作用を有する新規アニリド誘導体を合成した例が、PCT/JP98/05708(WO99/32100)、特願平10-234388(WO00/10965)、特願平10-363404(PCT/JP99/07148)などの特許出願に記載されているが、現在までにCCR5拮抗物質がAIDSの治療薬として商品化された例は未だ報告されていない。また、特開2001-026586号公報にはCCR5拮抗作用を有する化合物がAIDSの予防治療薬として有用であることが記載されているが、当該化合物は、本願の化合物とは構造が異なる。

【0003】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、CCR拮抗作用、特にCCR5拮抗作用に基づき、HIV感染症、特にAIDSの予防・治療薬として有用な新規二環性化合物を提供するものである。

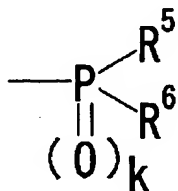
【0004】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、CCR5拮抗作用を有する化合物につき鋭意検討した結果、下記式〔I〕で表わされる化合物またはその塩(以下、化合物〔I〕と称することがある)が、CCR拮抗作用、特に優れたCCR5拮抗作用を示すなどの臨床有望な医薬効果を有することを見出し、これに基づいて本発明を完成した。

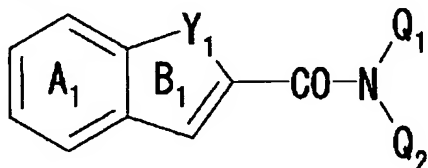
【0005】すなわち、本発明は、(1)式：

〔化40〕

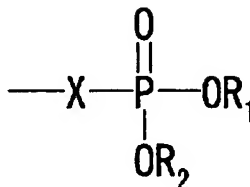
【化4 1】



【化42】



【化43】



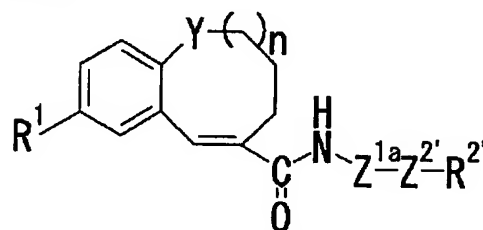
(7)  $Z^1$  がメチル基またはトリフルオロメチル基で置換されていてもよいフェニレンである上記(1)記載の化合物、(8)  $Z^2$  が  $-Z^2^a - W^1 - Z^2^b - [Z^2^a$  および  $Z^2^b$  はそれぞれ  $O$ 、 $S(O)_m$  ( $m$  は  $0$ 、 $1$  または  $2$  を示す)、置換されていてもよいイミノ基または結合手を示し、 $W^1$  は置換されていてもよいアルキレン鎖、アルケニレン鎖または結合手を示す] で表される基である上記(1)記載の化合物、(9)  $Z^2$  が  $-CH_2-$ 、 $-CH(OH)-$  または  $-S(O)_m - CH_2-$  ( $m$  は  $0$ 、 $1$  または  $2$  を示す) で表される基である上記(1)記載の化合物、(10)  $Z^2$  が  $-S(O)_m - CH_2-$  ( $m$  は  $0$ 、 $1$  または  $2$  を示す) で表される基である上記(1)記載の化合物、(11)  $R^2$  が(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)置換されていてもよいアミジノ基または(4)置換

換されていてもよいグアニジノ基である上記(1)記載の化合物、(12)  $R^2$  が置換されていてもよいアミノ基、または置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子もしくは酸素原子を含有していてもよい含窒素複素環基である上記(1)記載の化合物、(13)  $R^2$  が式  $-NRR'$  ( $R$  および  $R'$  はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基または置換されていてもよい脂環式複素環基を示す) で表されるである上記(1)記載の化合物、(14)  $R^2$  が置換されていてもよい含窒素芳香族複素環基である上記(1)記載の化合物、(15)  $R^2$  が置換されていてもよいイミダゾリル基または置換されていてもよいトリアゾリル基である上記(1)記載の化合物、(16)  $R^1$  がそれぞれ置換基としてハロゲン、ニトロ、シアノ、 $C_1-6$  アルキル、 $C_1-6$  アルコキシ、 $C_1-6$  アルコキシアルキルまたは  $C_1-6$  アルコキシ- $C_1-6$  アルコキシを有していてもよいベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンまたはテトラヒドロピランを、環Bが環構成原子として酸素原子、窒素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を有していてもよく、置換基として置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいアルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基またはホルミルを有していてもよい8ないし10員環を、 $Z^1$  が(1) ハロゲン原子、(2) ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1-4$  アルキル基および(3) ハロゲン原子で置換されていてもよい  $C_1-4$  アルコキシ基から選ばれた置換基で置換されていてもよいベンゼンを、 $Z^2$  が  $-Z^{2a}-W^1-Z^{2b}-[Z^{2a}$  および  $Z^{2b}$  はそれぞれO、 $S(O)_m$  ( $m$  は0、1または2を示す)、 $C_1-4$  アルキル基で置換されていてもよいイミノ基または結合手を示し、 $W^1$  は結合手またはそれぞれ置換基として  $C_1-6$  アルキル、水酸基、ヒドロキシイミノ、 $C_1-6$  アルコキシイミノ有していてもよい  $C_1-4$  ア

ルキレン鎖または  $C_2-4$  アルケニレン鎖を、 $R^2$  が  $C_1-4$  アルキル基で置換されていてもよいアミノ基または環構成原子として硫黄原子もしくは酸素原子を含有していてもよく、 $C_1-4$  アルキル基で置換されていてもよい含窒素複素環基である上記(1)記載の化合物、

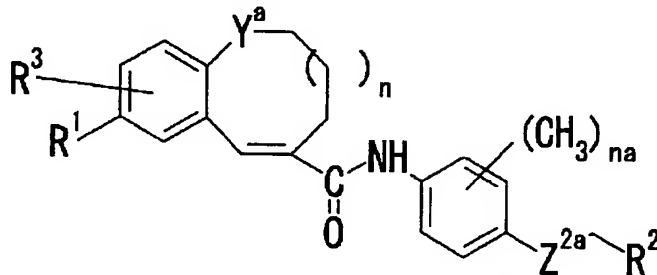
(17) 式:

【化44】



【式中、 $Z^{1a}$  は5または6員の芳香環を示し、 $Z^{2'}$  は  $Z^{2a}-W^2-Z^{2b}$  ( $Z^{2a}$  および  $Z^{2b}$  はそれぞれO、 $S(O)_m$  ( $m$  は0、1または2を示す)、置換されていてもよいイミノ基、結合手を、 $W^2$  は置換されていてもよいアルキレン鎖を示す) で表される基を示し、 $n$  は1、2または3を示し、 $Y$  はO、 $S(O)_p$  ( $p$  は0、1または2を示す)、 $CH_2$  または  $NR^4$  ( $R^4$  は水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基または置換されていてもよいアシル基)を示し、 $R^{2'}$  は(1) 置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3) 置換されていてもよいアミジノ基または(4) 置換されていてもよいグアニジノ基を示し、 $R^1$  は請求項1記載と同意義である] で表される化合物またはその塩、(18) 式:

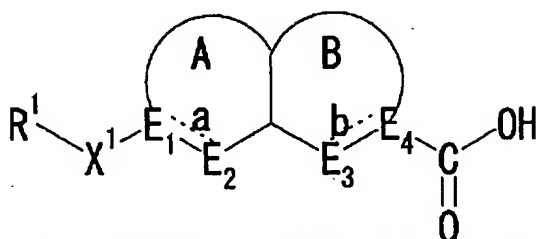
【化45】



【式中、 $R^1$  は ( $C_1-6$  アルコキシ- $C_1-6$  アルコキシ) フェニルを、 $R^2$  は (1)  $N-C_1-6$  アルキル- $N$ -テトラヒドロピラニルアミノ、(2) 置換されていてもよい  $C_1-6$  アルキルで置換されていてもよいイミダゾリルまたは(3) 置換されていてもよい  $C_1-6$  アルキルで置換されていてもよいトリアゾリルを、 $R^3$

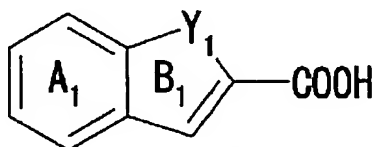
は水素原子、置換されていてもよい低級アルキルまたは置換されていてもよい低級アルコキシ基を、 $Y^a$  は (1) 酸素原子 (2)  $S(O)_p$  ( $p$  は0、1または2を示す) (3)  $CH_2$  または (4) 置換基としてホルミル、置換されていてもよい  $C_1-6$  アルキル、置換されていてもよい  $C_2-6$  アルケニル、置換されていてもよいアリー

ル、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアリールメチルまたは置換されていてもよい複素環メチルを有していてもよいイミノ基を、 $n$ は1、2または3を、 $na$ は0または1を、 $Z^{2'}$ は結合手、S、SOまたは $SO_2$ を示す]で表される化合物またはその塩、(19)  $Z^{2*}$ はSOを示す上記(18)記載の化合物、(20)  $Z^{2*}$ は立体配置が(S)のSOを示す上記(18)記載の化合物、(21)  $Y^*$ は置換基としてホルミル、置換されていてもよい $C_1-6$ アルキル、置換されていてもよい $C_1-6$ アルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアリールメチルまたは置換されていてもよい複素環メチルを有していてもよいイミノ基を示す上記(18)記載の化合物、(22) 8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド、(23) (S)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[4-[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド メタンスルホン酸塩、(24) (S)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-[4-[4-[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド メタンスルホン酸塩、(25) (S)-1-イソブチル-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[4-[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド、(26) (S)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-[4-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-N-[4-[4-[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド、(27) (S)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[4-[(4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド、(28) 式:  
【化46】



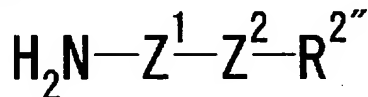
(式中、各記号は上記(1)記載と同意義)で表される化合物[ただし、式:

【化47】



(式中、各記号は上記(1)記載と同意義である)で表される化合物を除く]、その塩またはその反応性誘導体と、式:

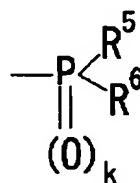
【化48】



(式中、 $Z^1$  および  $Z^2$  は請求項1記載と同意義であり、 $R^{2'}$  は(1)置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、(2)置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよい含窒素複素環基または

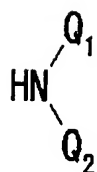
(3) 式:

【化49】

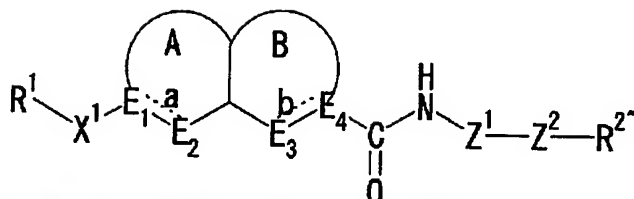


(式中、 $k$ は0または1を示し、 $k$ が0の時、燐原子はホスホニウム塩を形成していてもよく、 $R^5$  および  $R^6$  はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ基を示し、 $R^5$  および  $R^6$  は互いに結合して隣接する燐原子とともに環状基を形成していてもよい)で表される化合物[ただし、式:

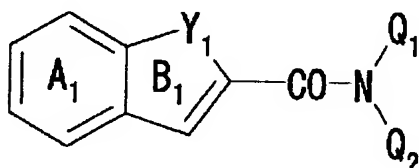
【化50】



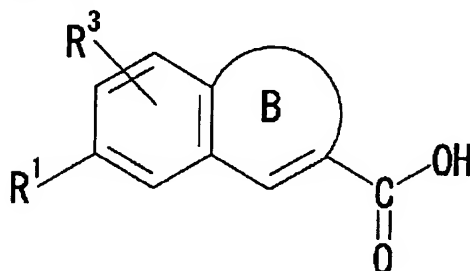
(式中、各記号は上記(1)記載と同意義である)で表される化合物を除く] またはその塩とを縮合反応に付し、所望により、脱保護反応、酸化・還元反応および/または四級化反応に付すことを特徴とする式:  
【化51】



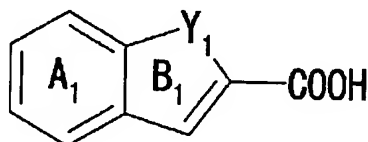
(式中、 $R^{2'}$  は上記と同意義であり、他の記号は上記(1)記載と同意義である)で表される化合物[ただし、式:  
【化52】



(式中、各記号は上記(1)記載と同意義である)で表される化合物を除く] またはその塩の製造法、(29)式:  
【化53】



(式中、 $R^3$  は水素原子、ハロゲン原子、置換されていてもよい低級アルキル基、置換されていてもよい低級アルコキシ基を示し、他の記号は上記(1)記載と同意義)で表される化合物[ただし、式:  
【化54】



(式中、各記号は上記(1)記載と同意義である)で表される化合物を除く]、またはその塩、(30)式  
【I】で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグを含有するCCR拮抗剤組成物、(31)上記(1)記載の化合物、その塩またはそのプロドラッグを含有す

る医薬組成物、(32)CCR拮抗剤である上記(31)記載の組成物、(33)CCRがCCR5および/またはCCR2である上記(30)記載の組成物、(34)CCRがCCR5である上記(30)記載の組成物、(35)HIV感染症、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、腎炎・腎症または動脈硬化の予防・治療剤である上記(30)記載の組成物、(36)HIVの感染症の予防・治療剤である上記(30)記載の組成物、(37)AIDSの予防・治療剤である上記(30)記載の組成物、(38)AIDSの病態進行抑制剤である上記(30)記載の組成物、(39)輸血用血液または血液製剤である上記(30)記載の組成物、(40)臓器または骨髄移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤である上記(30)記載の組成物、(41)さらにプロテアーゼ阻害剤および/または逆転写酵素阻害剤を組み合わせてなる上記(30)記載の組成物、(42)逆転写酵素阻害剤がジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、ラミブジン、スタブジン、ネビラビン、デラビルジン、エファビレンツまたはアバカビルである上記(41)記載の組成物、(43)プロテアーゼ阻害剤がサキナビル、リトナビル、インジナビル、アムプレナビルまたはネルフィナビルである上記(41)記載の組成物、(44)式【I】で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするCCR5を拮抗する方法、(45)さらにプロテアーゼ阻害剤および/または逆転写酵素阻害剤を投与することを特徴とする上記(44)記載の方法、(46)式【I】で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とするHIV感染症、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、腎炎・腎症、動脈硬化の予防・治療方法、(47)臓器または骨髄移植時に、式【I】で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの有効量を哺乳動物に投与することを特徴とする移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療方法、(48)輸血時または血液製剤使用時に、式【I】で表される化合物、その塩

またはそのプロドラッグの有効量を投与することを特徴とするHIV感染を予防する方法、(49)輸血または血液製剤使用時が輸血または血液製剤使用の1時間前ないし同時である上記(48)記載の方法、(50)輸血用血液または血液製剤に式[I]で示される化合物またはその塩を配合することを特徴とする、HIVウィルスの感染および増殖が防止または抑制された輸血用血液または血液製剤の製造法、(51)輸血用血液または血液製剤に式[I]で示される化合物またはその塩を配合することを特徴とする、輸血用血液または血液製剤におけるHIVウィルスの感染および増殖を防止または抑制する方法、(52)CCR5拮抗剤を製造するための、式[I]で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの使用、(53)臓器または骨髄移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤を製造するための、式[I]で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの使用、(54)HIV感染症、慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療剤を製造するための、式[I]で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの使用、(55)輸血用血液または血液製剤を製造するための、式[I]で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの使用、(56)プロテアーゼ阻害剤および/または逆転写酵素阻害剤含有するHIVの感染症の予防・治療剤を製造するための式[I]で表される化合物、その塩またはそのプロドラッグの使用、等を提供する。

#### 【0006】

【発明の実施の形態】上記式[I]中、 $R^1$ で示される「置換されていてもよい5~6員環基」の「5~6員環」としては、ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロペンタンジエン、シクロヘキサンジエンなどの5~6員の脂肪族炭化水素、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ビリジン、ピラジン、ピリミジン、ヒリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の芳香族複素環、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピベリジン、ピベラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の非芳香族複素環などから水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられるが、なかでも、「5~6員環」としては、ベン

ゼン、フラン、チオフェン、ビリジン、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピベリジン、ピベラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピラン(好ましくは、6員環)などが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。 $R^1$ で示される「置換されていてもよい5~6員環基」の「5~6員環」が有していてもよい「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基(硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよい芳香族基などが用いられる。 $R^1$ の置換基としてのハロゲンの例としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、とりわけフッ素および塩素が好ましい。

【0007】 $R^1$ の置換基としての置換されていてもよいアルキルにおけるアルキルとしては、直鎖状または分枝状の炭素数1~10のアルキル、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1 - 10$ アルキル、好ましくは低級( $C_1 - 6$ )アルキルが挙げられる。該置換されていてもよいアルキルにおける置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピベラジン、ピベリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$ アルコキシ-C $_1 - 4$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。 $R^1$ の置換基としての置換されていてもよいシクロアルキルにおける



シクロアルキルとしては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3 \sim 7$ シクロアルキルなどが挙げられる。該置換されていてもよいシクロアルキルにおける置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基（例、カルボキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 \sim 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 \sim 4$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルコキシ- $C_1 \sim 4$ アルコキシ（例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど）、ホルミル、 $C_2 \sim 4$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

【0008】 $R^1$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル（例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1 \sim 10$ アルキル、好ましくは低級（ $C_1 \sim 6$ ）アルキルなどが挙げられる）；

(2) 置換されていてもよく、ヘテロ原子を含有していてもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3 \sim 7$ シクロアルキル；テトラヒドロフラン、テトラヒドロチエニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニルなどの1～2個のヘテロ原子を含有する飽和の5～6員複素環基など（好ましくはテトラヒドロピラニルなど）；などが挙げられる）；

(3) 置換されていてもよいアルケニル（例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2～10のアルケニル、好ましくは低級（ $C_2 \sim 6$ ）アルケニルなどが挙げられる）；

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル（例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3～7のシクロアルケニルなどが挙げられる）；

(5) 置換されていてもよいアラルキル（例えば、フェニル- $C_1 \sim 4$ アルキル（例、ベンジル、フェネチルなど）などが挙げられる）；

(6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル（例えば、炭素数2～4のアルカノイル（例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど）、炭素数1～4のアルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）などが挙げられる）；

(7) 置換されていてもよいアリール（例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる）などの置換基が挙げられ、上記した(1)置換されていてもよいアルキル、

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル、(3) 置換されていてもよいアルケニル、(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル、(5) 置換されていてもよいアラルキル、(6) 置換されていてもよいアシル、および(7) 置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 \sim 4$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 \sim 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基

（例、カルボキシ、 $C_1 \sim 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 \sim 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 \sim 4$ アルキルカルバモイルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルキル（例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど）、ハロゲン化されていてもよい $C_1 \sim 6$ アルコキシ（例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど；好ましくはハロゲン化されていてもよい $C_1 \sim 4$ アルコキシ）、ホルミル、 $C_2 \sim 4$ アルカノイル（例、アセチル、プロピオニルなど）、 $C_1 \sim 4$ アルキルスルホニル（例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど）、置換されていてもよい5～6員の芳香族複素環（例、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族複素環など；該複素環が有していてもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素な



ど)、ニトロ、シアノ、水酸基、チオール基、アミノ基、カルボキシル基、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2-4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-4$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。]などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

【0009】 $R^1$ の置換基としての置換されていてもよいチオール基における置換基としては、上記した「 $R^1$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様なものが挙げられるが、なかでも

(1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1-10$ アルキル、好ましくは低級( $C_1-6$ )アルキルなどが挙げられる)；

(2)置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3-7$ シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3)置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェニル- $C_1-4$ アルキル(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる)；

(4)置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなど)が挙げられる)などが好ましく、上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアラルキル、および(4)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1-4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1-4$ アルキルアミノ、ジ $C_1-4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_1-4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1-4$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシ

など)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルコキシ- $C_1-4$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_2-4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-4$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

【0010】 $R^1$ の置換基としての置換されていてもよいアミノ基の置換基としては、上記した「 $R^1$ の置換基としての置換されていてもよい水酸基における置換基」と同様な置換基を1~2個有していてもよいアミノ基などが挙げられるが、なかでも

(1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1-10$ アルキル、好ましくは低級( $C_1-6$ )アルキルなどが挙げられる)；

(2)置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3-7$ シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3)置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級( $C_2-6$ )アルケニルなどが挙げられる)；

(4)置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(5)ホルミルまたは置換されていてもよいアシル(例えば、炭素数2~4のアルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1~4のアルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられる)；

(6)置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる)などが好ましく、上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアシル、および(6)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1-4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1-4$ アルキルアミノ、ジ $C_1-4$ アルキルアミノ、ジ $C_1-4$ アルコキシ

$C_1 - 4$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_1 - 4$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$  アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$  アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$  アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$  アルコキシ- $C_1 - 4$  アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$  アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$  アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。また、 $R^1$  の置換基としての置換されていてもよいアミノ基は、アミノ基の置換基同士が結合して、環状アミノ基(例えば、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員環の環構成窒素原子から水素原子1個を除いて形成され、窒素原子上に結合手を有する環状アミノ基など)を形成していてもよい。該環状アミノ基は、置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1 - 4$  アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1 - 4$  アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_1 - 4$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$  アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$  アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$  アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$  アルコキシ- $C_1 - 4$  アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_2 - 4$  アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1 - 4$  アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

【0011】 $R^1$  の置換基としての置換されていてもよいアシルとしては、

(1) 水素、

(2) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1 - 10$  アルキル、好ましくは低級( $C_1 - 6$ ) アルキルなどが挙げられる)；

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3 - 7$  シクロアルキルなどが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級( $C_2 - 6$ ) アルケニルなどが挙げられる)；

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(6) 置換されていてもよい5~6員の単環の芳香族基(例えば、フェニル、ビリジルなどが挙げられる)などがカルボニル基またはスルホニル基と結合したもの

(例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、バレリル、イソバレリル、ヒバロイル、ヘキサノイル、ヘプタノイル、オクタノイル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル、クロトニル、2-シクロヘキセンカルボニル、ベンゾイル、ニコチノイル、メタンスルホニル、エタンスルホニル等)が挙げられ、上記した(2) 置換されていてもよいアルキル、(3) 置換されていてもよいシクロアルキル、

(4) 置換されていてもよいアルケニル、(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル、および(6) 置換されていてもよい5~6員の単環の芳香族基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1 - 4$  アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基

(例、アミノ、モノ $C_1 - 4$  アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$  アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_1 - 4$  アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$  アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$  アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1 - 4$  アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロ

メトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルコキシ- $C_1-4$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_2-4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-4$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

【0012】 $R^1$ の置換基としてのエステル化されていてもよいカルボキシ基としては、

(1) 水素、

(2) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1-10$ アルキル、好ましくは低級( $C_1-6$ )アルキルなどが挙げられる)；

(3) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3-7$ シクロアルキルなどが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級( $C_2-6$ )アルケニルなどが挙げられる)；

(5) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(6) 置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなど)などがカルボニルオキシ基と結合したもの、好ましくはカルボキシ、低級( $C_1-6$ )アルコキシカルボニル、アリールオキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、フェノキシカルボニル、ナフトキシカルボニルなど)などが挙げられ、上記した(2)置換されていてもよいアルキル、(3)置換されていてもよいシクロアルキル、(4)置換されていてもよいアルケニル、

(5)置換されていてもよいシクロアルケニル、および

(6)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1-4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1-4$ アルキルアミノ、ジ $C_1-4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミ

ダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基

(例、カルボキシ、 $C_1-4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1-4$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルコキシ- $C_1-4$ アルコキシ(例、メトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、トリフルオロメトキシエトキシ、トリフルオロエトキシエトキシなど)、ホルミル、 $C_2-4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-4$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

【0013】 $R^1$ の置換基としての置換されていてもよい芳香族基における芳香族基としては、フェニル、ビリジル、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、イソチアゾリル、イソキサゾリル、テトラゾリル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、トリアゾリル等の5~6員の同素または複素環芳香族基、ベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン、イミダゾピリジンなどの縮環複素環芳香族基などが挙げられる。これらの芳香族基の置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1-4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1-4$ アルキルアミノ、ジ $C_1-4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシ、 $C_1-4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1-4$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2-4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-4$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。かかる $R^1$ の置換基は、1~4個(好ましくは、1~2個)同一または異なって環のいずれの位置に

置換していてもよい。また、 $R^1$  で示される「置換されていてもよい5～6員環」の「5～6員環」が2個以上の置換基を有する場合、これらのうち、2個の置換基が互いに結合して、例えば、低級 ( $C_1 - 6$ ) アルキレン (例、トリメチレン、テトラメチレンなど)、低級 ( $C_1 - 6$ ) アルキレンオキシ (例、 $-\text{CH}_2 - \text{O} - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{O} - \text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$  など)、低級 ( $C_1 - 6$ ) アルキレンチオ (例、 $-\text{CH}_2 - \text{S} - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{S} - \text{C}(\text{CH}_3)(\text{CH}_3) - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$  など)、低級 ( $C_1 - 6$ ) アルキレンジオキシ (例、 $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{O} -$ 、 $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$ 、 $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{O} -$  など)、低級 ( $C_1 - 6$ ) アルキレンジチオ (例、 $-\text{S} - \text{CH}_2 - \text{S} -$ 、 $-\text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{S} -$ 、 $-\text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{S} -$  など)、オキシ低級 ( $C_1 - 6$ ) アルキレンアミノ (例、 $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{NH} -$ 、 $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} -$  など)、オキシ低級 ( $C_1 - 6$ ) アルキレンチオ (例、 $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{S} -$ 、 $-\text{O} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{S} -$  など)、低級 ( $C_1 - 6$ ) アルキレンアミノ (例、 $-\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$ 、 $-\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 -$  など)、低級 ( $C_1 - 6$ ) アルキレンジアミノ (例、 $-\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{NH} -$ 、 $-\text{NH} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} -$  など)、チア低級 ( $C_1 - 6$ ) アルキレンアミノ (例、 $-\text{S} - \text{CH}_2 - \text{NH} -$ 、 $-\text{S} - \text{CH}_2 - \text{CH}_2 - \text{NH} -$  など)、低級 ( $C_2 - 6$ ) アルケニレン (例、 $-\text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} -$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH} -$ 、 $-\text{CH}_2 - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH} - \text{CH}_2 -$  など)、低級 ( $C_4 - 6$ ) アルカジエニレン (例、 $-\text{CH} = \text{CH} - \text{CH} = \text{CH} -$  など) などを形成していてもよい。さらに、 $R^1$  の置換基2個が互いに結合して形成する2価の基は、 $R^1$  で示される「置換されていてもよい5～6員環」の「5～6員環」が有していてもよい「置換基」と同様な置換基 (ハロゲン原子、ニトロ、シアノ、置換されていてもよいアルキル、置換されていてもよいシクロアルキル、置換されていてもよい水酸基、置換されていてもよいチオール基 (硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいアシル、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよい芳香族基など) を1～3個有していてもよい。 $R^1$  で示される「置換されていてもよい5～6員環基」の「5～6員環」が有していてもよい「置換基」としては、とりわけ、ハロゲン化または低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシ化されていてもよい低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキル (例、メチル、エチル、*tert*-ブチル、トリフルオロメチル、メトキシメチル、エトキシメチル、プロポキシメチル、ブトキシメチル、メトキシエチル、エトキシエチル、プロポキシエチル、ブトキシエチルなど)、ハロゲン化または低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシ化されていてもよい低級 ( $C_1 - 4$ ) アルコキシ (例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、*tert*-ブトキシ、トリフルオロメトキシ、メトキシメトキシ、エトキシメトキシ、プロポキシメトキシ、ブトキシメトキシ、メトキシエトキシ、エトキシエトキシ、プロポキシエトキシ、ブトキシエトキシ、メトキシプロポキシ、エトキシプロポキシ、プロポキシプロポキシ、ブトキシプロポキシなど)、ハロゲン (例、フッ素、塩素など)、ニトロ、シアノ、1～2個の低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキル、ホルミルまたは低級 ( $C_2 - 4$ ) アルカノイルで置換されていてもよいアミノ (例、アミノ、メチルアミノ、ジメチルアミノ、ホルミルアミノ、アセチルアミノなど)、5～6員の環状アミノ基 (例、1-ピロリジニル、1-ピペラジニル、1-ピペリジニル、4-モルホリノ、4-チオモルホリノ、1-イミダゾリル、4-テトラヒドロピラニルなど) などが挙げられる。

【0014】 $X^1$  および  $X^2$  で示される「直鎖部分を構成する原子数が1ないし4個である2価の基」としては、例えば、 $-(\text{CH}_2)_{a'} - [a']$  は1～4の整数 (好ましくは1～2の整数) を示す、 $-(\text{CH}_2)_{b'} - \text{X}^3 - [b']$  は0～3の整数 (好ましくは0～1の整数) を示し、 $\text{X}^3$  は置換されていてもよいイミノ基 (例、低級 ( $C_1 - 6$ ) アルキル、低級 ( $C_3 - 7$ ) シクロアルキル、ホルミル、低級 ( $C_2 - 7$ ) アルカノイル、低級 ( $C_1 - 6$ ) アルコキシカルボニルなどで置換されていてもよいイミノ基など)、カルボニル基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子 (例、 $-\text{S}(\text{O})_m -$  ( $m$ は0～2の整数を示す) など) を示す、 $-\text{CH} = \text{CH} -$ 、 $-\text{C} \equiv \text{C} -$ 、 $-\text{CO} - \text{NH} -$ 、 $-\text{SO}_2 - \text{NH} -$  などが挙げられる。これらの基が環Aまたは環Bと結合するのは、左右何れの結合手であってもよいが、 $X^1$  の場合、右側の結合手を介して環Aと結合するのが好ましく、 $X^2$  の場合、左側の結合手を介して環Bと結合するのが好ましい。 $X^1$  としては、結合手、 $-(\text{CH}_2)_{b'} - \text{O} - [b']$  は0、1または2の整数 (好ましくは0～1の整数) を示す、 $-\text{C} \equiv \text{C} -$  などが好ましく、結合手がさらに好ましい。 $X^2$  としては、 $-(\text{CH}_2)_{a'} - [a']$  は1～2の整数を示す、 $-(\text{CH}_2)_{b'} - \text{X}^3 - [b']$  は0～1の整数を示し、 $\text{X}^3$  は置換されていてもよいイミノ基、カルボニル基、酸素原子または酸化されていてもよい硫黄原子を示す、 $-\text{CH} = \text{CH} -$ 、 $-\text{CO} - \text{NH} -$ 、 $-\text{SO}_2 - \text{NH} -$  などが好ましく、 $-\text{CO} - \text{NH} -$  がさらに好ましい。 $X^1$  および  $X^2$  で示される2価の基は、任意の位置 (好ましくは炭素原子上) に置換基を有していてもよく、かかる置換

基としては、直鎖部分を構成する2価の鎖に結合可能なものであればいずれでもよいが、例えば、低級 ( $C_{1-6}$ ) アルキル (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど)、低級 ( $C_{3-7}$ ) シクロアルキル (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなど)、ホルミル、低級 ( $C_{2-7}$ ) アルカノイル (例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、エステル化されていてもよいホスホノ基、エステル化されていてもよいカルボキシル基、水酸基、オキソなどが挙げられ、好ましくは、炭素数1~6の低級アルキル (好ましくは、 $C_{1-3}$  アルキル)、水酸基、オキソなどが挙げられる。該エステル化されていてもよいホスホノ基としては、 $-P(O)(OR^7)(OR^8)$  [式中、 $R^7$  および  $R^8$  はそれぞれ水素、炭素数1~6のアルキル基または炭素数3~7のシクロアルキル基を示し、 $R^7$  および  $R^8$  は互いに結合して5~7員環を形成していてもよい] で表されるものが挙げられる。上記式中、 $R^7$  および  $R^8$  で表される炭素数1~6のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、炭素数3~7のシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、好ましくは、鎖状の炭素数1~6の低級アルキル、さらに好ましくは炭素数1~3の低級アルキルが挙げられる。 $R^7$  および  $R^8$  としては、同一であっても異なっているもよいが、同一であることが好ましい。また、 $R^7$  および  $R^8$  は互いに結合して5~7員環を形成する場合、 $R^7$  と  $R^8$  とが互いに結合して、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$  で表される直鎖状の  $C_{2-4}$  アルキレン側鎖を形成する。該側鎖は置換基を有していてもよく、例えばかかる置換基としては、水酸基、ハロゲンなどが挙げられる。

【0015】該エステル化されていてもよいカルボキシル基のエステル化されたカルボキシル基としては、カルボキシル基と炭素数1~6のアルキル基または炭素数3~7のシクロアルキル基とが結合したもの、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。

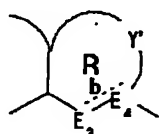
【0016】上記式 [I] 中、Aで示される「置換されていてもよい5~6員環」の「5~6員環」としては、 $C_{5-6}$  シクロアルカン (例、シクロペンタン、シクロ

ヘキサン等)、 $C_{5-6}$  シクロアルケン (例、1-シクロペンテン、2-シクロペンテン、3-シクロペンテン、2-シクロヘキセン、3-シクロヘキセン等)、 $C_{5-6}$  シクロアルカジエン (例、2,4-シクロペンタジエン、2,4-シクロヘキサジエン、2,5-シクロヘキサジエン等) などの5~6員の飽和または不飽和の脂環式炭化水素；ベンゼンなどの6員の芳香族炭化水素；酸素原子、硫黄原子、窒素原子等から選ばれたヘテロ原子1ないし3種 (好ましくは1ないし2種) を少なくとも1個 (好ましくは1ないし4個、さらに好ましくは1ないし2個) 含む5~6員の芳香族複素環、飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環 (脂肪族複素環) 等；などが挙げられる。ここで「芳香族複素環」としては、5~6員の芳香族単環式複素環 (例えばフラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、イソオキサゾール、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、ピラゾール、1,2,3-オキサジアゾール、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、フラザン、1,2,3-チアジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、1,2,3-トリアゾール、1,2,4-トリアゾール、テトラゾール、ビリジン、ビリダジン、ビリミジン、ピラジン、トリアジン等) などが挙げられ、「非芳香族複素環」としては、例えばピロリジン、テトラヒドロフラン、チオラン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、モルホリン、チオモルホリン、ピペラジン、ピラン、オキセピン、チエピン、アゼピン等の5~6員の飽和あるいは不飽和の非芳香族複素環 (脂肪族複素環) など、あるいは上記した芳香族単環式複素環の一部または全部の二重結合が飽和した5~6員の非芳香族複素環などが挙げられる。Aで示される「置換されていてもよい5~6員環」の「5~6員環」としては、5~6員の芳香環が好ましく、さらにベンゼン、フラン、チオフェン、ピロール、ビリジン (好ましくは、6員環) などが好ましく、とりわけベンゼンが好ましい。Aで示される「置換されていてもよい5~6員環」の「5~6員環」が有していてもよい「置換基」としては、 $R^1$  で示される「置換されていてもよい5~6員環基」の「5~6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものが挙げられる。また、かかるAの置換基は、1~4個 (好ましくは、1~2個) 同一または異なって環のいずれの位置に置換していてもよく、 $E_1$  および  $E_2$  で示される位置あるいはその他の位置の何れであっても、置換可能な位置であればいずれの位置に置換基を有していてもよい。上記  $R^3$  で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」の低級アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどの  $C_{1-6}$  アルキルなどが挙げられる。上記  $R^3$  で示される「置換されていてもよい低級アルコキシ基」の低級アル

コキシ基としては、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシなどの $C_1-6$ アルコキシが挙げられる。該「置換されていてもよい低級アルキル基」および「置換されていてもよい低級アルコキシ基」が有していてもよい置換基としては、例えば、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）、水酸基、アミノ、モノ（低級アルキル）アミノ、ジ（低級アルキル）アミノ、低級アルカノイルなどが挙げられる。該モノ（低級アルキル）アミノおよびジ（低級アルキル）アミノが有する低級アルキルとしては、例えば、上記の $R^3$ で示される「置換されていてもよい低級アルキル基」の低級アルキル基と同様のものがあげられる。該低級アルカノイルとしては、例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、など $C_2-6$ アルカノイルが挙げられる。上記 $R^3$ で示される「ハロゲン原子」としては、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられる。なかでも、 $R^3$ としては、置換されていてもよい低級 $C_1-6$ アルキル基、ハロゲン原子が好ましく、とりわけ置換されていてもよいメチル基、ハロゲン原子が好ましい。

【0017】上記式【I】中、Bで示される「置換されていてもよい8~10員環」の「8~10員環」としては、例えば、式：

【化55】



（式中、 $Y'$  は2価の基を示し、他の記号は上記と同意義である）で表される、置換可能な任意の位置に置換基を有していてもよい8~10員環などが挙げられる。

【0018】上記式中、 $Y'$  で示される2価の基は、環Bが置換されていてもよい8~10員環を形成する2価の基を示し、例えば、(1)  $-Alk_{a1}-O-Alk_{a2}-$  ( $Alk_{a1}$  および  $Alk_{a2}$  はそれぞれ結合手または炭素数1~5の2価の直鎖状炭化水素基を示す。ただし、 $Alk_{a1}$  および  $Alk_{a2}$  の炭素数の和は5以下である)、(2)  $-Alk_{b1}-S(O)_m-Alk_{b2}-$  ( $m$  は0~2の整数を示し、 $Alk_{b1}$  および  $Alk_{b2}$  はそれぞれ結合手または炭素数1~5の2価の直鎖状炭化水素基を示す。ただし、 $Alk_{b1}$  および  $Alk_{b2}$  の炭素数の和は5以下である)、(3)  $-Alk_{d1}-(Alk_{d1}$  は炭素数4~6の2価の直鎖状炭化水素基を示す、(4)  $-Alk_{e1}-NH-Alk_{e2}-$  ( $Alk_{e1}$  および  $Alk_{e2}$  はそれぞれ結合手または炭素数1~5の2価の直鎖状炭化水素基を示す。ただし、 $Alk_{e1}$  および  $Alk_{e2}$  の炭素数の和は5以下である)、 $-Alk_{f6}-N=CH-Alk_{f7}-$ 、 $-Alk_{f7}-CH=N-Alk_{f6}-$ 、 $-Alk_{f6}-N=N-Alk_{f7}-$  ( $Alk_{f6}$  および  $Alk_{f7}$  はそれぞれ結合手または炭素数1~4の2価の直鎖状炭化水素基を示す。ただし、 $Alk$

および  $Alk_{f7}$  の炭素数の和は4以下である) などが挙げられる。これらの2価の直鎖状炭化水素基としては、例えば、 $-CH_2-$ 、 $-(CH_2)_2-$ 、 $-(CH_2)_3-$ 、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH=$ 、 $-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH_2CH=CH-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $=CH-CH=CH-$ 、 $-CH_2-CH=CH-CH_2-$ 、 $-CH=CH-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=CH-(CH_2)_3-$ 、 $-CH=CH-(CH_2)_4-$  等が挙げられる。 $Y'$  として具体的には、例えば、 $-O-(CH_2)_3-$ 、 $-O-(CH_2)_4-$ 、 $-O-(CH_2)_5-$ 、 $-CH_2-O-(CH_2)_2-$ 、 $-O-CH=CH-CH_2-$ 、 $-S(O)_m-(CH_2)_3-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-S(O)_m-(CH_2)_4-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-S(O)_m-(CH_2)_5-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-CH_2-S(O)_m-(CH_2)_2-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-S(O)_m-CH=CH-CH_2-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、 $-CH=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=CH-(CH_2)_2-$ 、 $-NH-(CH_2)_3-$ 、 $-NH-(CH_2)_4-$ 、 $-NH-(CH_2)_5-$ 、 $-CH_2-NH-(CH_2)_2-$ 、 $-NH-CH=CH-CH_2-$ 、 $-N=CH-CH=CH-$ 、 $-CH=N-(CH_2)_2-$ 、 $-CH=N-CH=CH-$ 、 $-N=N-(CH_2)_2-$ 、 $-N=N-CH=CH-$ 、 $-CH=N-N=CH-$  (それぞれ、環Aを起点とした結合を示す) などの2価の基が挙げられる。環Bとしては8員環が好ましい。また、該2価の基は、置換基を有していてもよく、該置換基としては、 $R^1$  で示される「置換されていてもよい5~6員環基」の「5~6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものおよびオキソなどが挙げられるが、なかでも、低級 ( $C_1-3$ ) アルキル（例、メチル、エチル、プロピルなど）、フェニル、オキソ、水酸基などが好ましい。かかる2価の基の置換基は、1~6個（好ましくは、1~2個）同一または異なって置換していてもよい。置換位置は、該2価の基に結合可能であればいずれでもよい。

【0019】Bで示される「置換されていてもよい8~10員環」の「8~10員環」が有していてもよい「置換基」としては、 $R^1$  で示される「置換されていてもよい5~6員環基」の「5~6員環」が有していてもよい「置換基」と同様なものおよびオキソなどが挙げられる。 $Y$  で示される2価の基としては、 $-O-(CH_2)_3-$ 、 $-O-(CH_2)_4-$ 、 $-O-(CH_2)_5-$ 、 $-S(O)_m-(CH_2)_3-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-S(O)_m-(CH_2)_4-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-S(O)_m-(CH_2)_5-$  ( $m$  は0~2の整数を示す)、 $-(CH_2)_4-$ 、 $-(CH_2)_5-$ 、 $-(CH_2)_6-$ 、ならびに  $-NH-(CH_2)_3-$ 、 $-NH-(CH_2)_4-$  および  $-NH-(CH_2)_5-$  等の主鎖中に式-N

(R<sup>0</sup>)-〔式中、R<sup>0</sup>は水素原子または置換基を示す。〕で表される2価の基を有する基が好ましい。とりわけ、主鎖中に式-N(R<sup>0</sup>)-〔式中、R<sup>0</sup>は水素原子または置換基を示す。〕で表される2価の基を有する基が好ましい。R<sup>0</sup>としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよい酸基、置換されていてもよいチオール基(硫黄原子は酸化されていてもよく、置換されていてもよいスルフィニル基または置換されていてもよいスルホニル基を形成していてもよい)、置換されていてもよいアミノ基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、置換されていてもよいアシル基などが好ましく、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、置換されていてもよいアシル基などがさらに好ましい。R<sup>0</sup>の好ましい態様としては、水素原子、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよいアシル基などが挙げられ、置換されていてもよい炭化水素基としてはハロゲン化または水酸化されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、ハロゲン化または水酸化されていてもよいC<sub>2</sub>-6アルケニルが好ましく、置換されていてもよいアシル基としては、ハロゲン化または水酸化されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルキルスルホニル、ホルミル、ハロゲン化または水酸化されていてもよいC<sub>2</sub>-5アルカノイルなどがより好ましく、R<sup>0</sup>としては、ハロゲン化または水酸化されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル、ホルミル、ハロゲン化または水酸化されていてもよいC<sub>2</sub>-5アルカノイルなどがさらに好ましく、とりわけ、プロピル、イソブチル、イソブチニルまたは3-ヒドロキシ-2-メチルプロピルが好ましい。R<sup>0</sup>の他の好ましい態様としては、式-(CH<sub>2</sub>)<sub>s</sub>-R\*〔式中、sは0または1を示し、R\*は置換されていてもよい5~6員の単環の芳香族基(例えば、環Aの項において例示された「5~6員の単環の芳香族基」と同様なものなど;好ましくはハロゲン、ハロゲン化または水酸化されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル、ハロゲン化または水酸化されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルコキシなどでそれぞれ置換されていてもよいフェニル、ビリジル、ピラゾリル、チアゾリル、オキサゾリル、テトラゾリルなど)を示す。〕で表される基などが挙げられる。該「置換されていてもよい炭化水素基」の「炭化水素基」としては、例えば、

(1) アルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC<sub>1</sub>-10アルキル、好ましくは低級

(C<sub>1</sub>-6)アルキル、さらに好ましくは低級(C<sub>1</sub>-4)アルキルなどが挙げられる);

(2) シクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘ

プチルなどのC<sub>3</sub>-7シクロアルキルなどが挙げられる);

(3) アルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなどの炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級(C<sub>2</sub>-6)アルケニルなどが挙げられる);

(4) シクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる);

(5) アルキニル(例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2~10のアルキニル、好ましくは低級(C<sub>2</sub>-6)アルキニルなどが挙げられる);

(6) アラルキル(例えば、フェニル-C<sub>1</sub>-4アルキル(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる);

(7) アリール(例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる);

(8) シクロアルキル-アルキル(例えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル、シクロヘプチルメチルなどのC<sub>3</sub>-7シクロアルキル-C<sub>1</sub>-4アルキルなどが挙げられる);などが挙げられ、上記した(1)アルキル、(2)シクロアルキル、(3)アルケニル、(4)シクロアルケニル、(5)アルキニル、(6)アラルキル、(7)アリールおよび(8)シクロアルキル-アルキルが有していてもよい置換基としては、ハロゲン

(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、C<sub>1</sub>-4アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC<sub>1</sub>-4アルキルアミノ、ジC<sub>1</sub>-4アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、C<sub>1</sub>-4アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1</sub>-4アルキルカルバモイル、ジC<sub>1</sub>-4アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、C<sub>1</sub>-4アルキレンジオキシ(例、-O-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-O-など)、置換されていてもよいスルホンアミド〔例、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノC<sub>1</sub>-4アルキルアミノ、ジC<sub>1</sub>-4アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペ



リジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなどが-SO<sub>2</sub>-に結合して形成される基など)、ホルミル、C<sub>2</sub>-4アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、C<sub>1</sub>-4アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、置換されていてもよい複素環基などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。該「置換されていてもよい複素環基」およびR<sup>0</sup>で示される置換されていてもよい複素環基における「複素環基」としては、芳香族複素環または非芳香族複素環から1個の水素原子を取り除いて形成される基などが挙げられる。該芳香族複素環としては、例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族複素環などが挙げられ、該非芳香族複素環としては、例えば、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジオキサラン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の非芳香族複素環および上記芳香族複素環の一部または全部の結合が飽和の結合である非芳香族複素環など(好ましくは、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、テトラゾールなどの芳香族複素環)が挙げられる。R<sup>0</sup>で示される「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」、「置換されていてもよいアシル基」としては、R<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい5～6員環基」の「5～6員環基」が有していてもよい置換基としての「置換されていてもよい水酸基」、「置換されていてもよいチオール基」、「置換されていてもよいアミノ基」、「エステル化されていてもよいカルボキシル基」が挙げられ、「置換されていてもよいアシル基」と同様のものが挙げられる。「アミド化されていてもよいカルボキシル基」としては該「置換されていてもよいアミノ基」などがカルボニル基と結合したもの、好ましくはカルバモイル、モノC<sub>1</sub>-6アルキルカルバモイル、ジC<sub>1</sub>-6アルキルカルバモイルなどが挙げられる。Y<sup>a</sup>で示される、置換基としてホルミル、置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、置換されていてもよいC<sub>2</sub>-6アルケニル、置換されていてもよいアリール、置換されていてもよい複素環基、置換されていても

よいアリールメチルまたは置換されていてもよい複素環メチルを有していてもよいイミノ基はYで示される(R<sup>0</sup>)-で説明したものからこれらの定義に入るものを意味する。これらの中でもR<sup>0</sup>が1) C<sub>1</sub>-6アルキル、2) C<sub>2</sub>-6アルケニル、3) C<sub>6</sub>-10アリール、4) C<sub>6</sub>-10アリール-メチル、5) 複素環基および6) 複素環メチル(上記1)、2)はハロゲンまたは水酸基で置換されていてもよく、上記3)、4)、5)および6)はハロゲン、ハロゲンまたは水酸基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルキル、またはハロゲンまたは水酸基で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-6アルコキシで置換されていてもよい)であるものが好ましい。また、かかるBの置換基は、1～7個(好ましくは、1～2個)同一または異なって環のいずれの位置(E<sub>3</sub>およびE<sub>4</sub>を含む)に置換していてもよいが、E<sub>3</sub>の位置は無置換であることが好ましい。上記式[I]中、E<sub>3</sub>およびE<sub>4</sub>がそれぞれ置換されていてもよい炭素原子(好ましくは無置換の炭素原子)であり、bが二重結合である化合物が好ましい。

【0020】上記式[I]中、Z<sup>1</sup>で示される「2価の環状基」としては、R<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい5～6員環基」の「5～6員環」と同様なものまたはベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン、イミダゾピリジン等の縮環芳香族複素環から水素原子2個を除いて形成される基などが挙げられ、なかでも、ベンゼン、フラン、チオフェン、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ベンズイミダゾール、シクロペンタン、シクロヘキサン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピランなどから水素原子2個を除いて形成される2価の環状基が好ましく、とりわけベンゼン、ピリジン、ピリダジン、ベンズイミダゾール、シクロヘキサン、ピペリジン(好ましくはベンゼン)から水素原子2個を除いて形成される2価の環状基が好ましく用いられる。Z<sup>1</sup>で示される「2価の環状基」は、R<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよい5～6員環基」の「5～6員環」が有していてもよい「置換基」と同様な置換基を有していてもよく、なかでも、置換基としてハロゲン原子(例、フッ素、塩素、臭素など)、ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル基(例、メチル、エチル、トリフルオロメチル、トリフルオロエチルなど)およびハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)などが好ましいが、X<sup>2</sup>およびZ<sup>2</sup>以外の置換基を有していないことが好ましく、また、Z<sup>1</sup>が6員の2価の環状基(好ましくはフェニレン)であるとき、Z<sup>2</sup>の置換位置はX<sup>2</sup>のパラ位である



ことが好ましい。またZ<sup>1</sup>としては置換基としては1)ハロゲン原子、2)ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルキル基または3)ハロゲン原子で置換されていてもよいC<sub>1</sub>-4アルコキシ基を有していてもよいフェニレンが好ましく、特に置換基としてメチル基またはトリフルオロメチル基を有していてもよいフェニレンが好ましい。

【0021】上記式[I]中、Z<sup>2</sup>で示される2価の基は、例えば、式-Z<sup>2a</sup>-W<sup>1</sup>-Z<sup>2b</sup>-(Z<sup>2a</sup>およびZ<sup>2b</sup>はそれぞれO、S(O)<sub>m</sub>(mは0、1または2を示す)、置換されていてもよいイミノ基(-N(R<sup>a</sup>))-または結合手を示し、W<sup>1</sup>は置換されていてもよいアルキレン基、置換されていてもよいアルケニレン基または結合手を示す。)で示され、Z<sup>2</sup>の結合位置は、Z<sup>1</sup>が例えばベンゼン環の場合、任意の位置でよいが、パラ位であることが好ましい。Z<sup>2a</sup>およびZ<sup>2b</sup>で示される置換されていてもよいイミノ基の置換基(R<sup>a</sup>)としては、水素原子、置換されていてもよい低級(C<sub>1</sub>-6)アルキル[例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヒドロキシC<sub>1</sub>-6アルキル(例、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチルなど)、ハロゲン化C<sub>1</sub>-6アルキル(例、トリフルオロメチル、トリフルオロエチルなど)、シアノ化C<sub>1</sub>-6アルキル(例、シアノエチル、シアノプロピルなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシルC<sub>1</sub>-6アルキルなど]、ホルミル、低級(C<sub>2</sub>-5)アルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、低級(C<sub>1</sub>-5)アルキルスルホニル(メチルスルホニル、エチルスルホニルなど)などが挙げられる。W<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよいアルキレン基」のアルキレン基としては、例えば-(CH<sub>2</sub>)<sub>k1</sub>-(k1は1~4の整数)で表されるアルキレン鎖などが挙げられる。W<sup>1</sup>で示される「置換されていてもよいアルケニレン基」のアルケニレン基としては、例えば-(CH<sub>2</sub>)<sub>k2</sub>-(CH=CH)-(CH<sub>2</sub>)<sub>k3</sub>-(k2およびk3は同一または異なって0、1または2を示す。ただし、k2とk3との和は2以下である)で表されるアルケニレン鎖などが挙げられる。該W<sup>1</sup>で示されるアルキレン基、アルケニレン基は任意の位置(好ましくは炭素原子上)に置換基を有していてもよく、かかる置換基としては、直鎖部分を構成するアルキレン鎖、アルケニレン鎖に結合可能なものであればいずれでもよいが、例えば、低級(C<sub>1</sub>-6)アルキル(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなど)、低級(C<sub>3</sub>-7)シクロアルキル(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシ

ル、シクロヘプチルなど)、ホルミル、低級(C<sub>2</sub>-7)アルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、エステル化されていてもよいホスホノ基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基、水酸基、オキソ、ヒドロキシイミノ基、置換されていてもよい低級(C<sub>1</sub>-6)アルコキシイミノ基などが挙げられ、好ましくは、炭素数1~6の低級アルキル(好ましくは、C<sub>1</sub>-3アルキル)、水酸基、オキソ、ヒドロキシイミノ基、(水酸基、シアノ基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、C<sub>1</sub>-4アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1</sub>-4アルキルカルバモイル、ジC<sub>1</sub>-4アルキルカルバモイルなど)等の極性基で置換されていてもよい)低級(C<sub>1</sub>-6)アルコキシイミノ基などが挙げられる。

【0022】該エステル化されていてもよいホスホノ基としては、P(O)(OR<sup>9</sup>)(OR<sup>10</sup>)[式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>はそれぞれ水素、炭素数1~6のアルキル基または炭素数3~7のシクロアルキル基を示し、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は互いに結合して5~7員環を形成していてもよい]で表されるものが挙げられる。上記式中、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>で表される炭素数1~6のアルキル基としては、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシルなどが挙げられ、炭素数3~7のシクロアルキルとしては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどが挙げられるが、好ましくは、鎖状の炭素数1~6の低級アルキル、さらに好ましくは炭素数1~3の低級アルキルが挙げられる。R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>としては、同一であっても異なっているが、同一であることが好ましい。また、R<sup>9</sup>およびR<sup>10</sup>は互いに結合して5~7員環を形成する場合、R<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>とが互いに結合して、-(CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>3</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>4</sub>で表される直鎖状のC<sub>2</sub>-4アルキレン側鎖を形成する。該側鎖は置換基を有していてもよく、例えばかかる置換基としては、水酸基、ハロゲンなどが挙げられる。該エステル化されていてもよいカルボキシル基のエステル体としては、カルボキシル基と炭素数1~6のアルキル基または炭素数3~7のシクロアルキル基とが結合したもの、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニル、シクロペンチルオキシカルボニル、シクロヘキシルオキシカルボニル等が挙げられる。該アミド化されていてもよいカルボキシル基のアミド体としては、カルボキシル基と炭素数1~6のアルキルアミノ基、炭素数3~7のシクロアルキ

ルアミノ基または5~8員環状アミン(例、ピロリジン、ピペリジン、モルホリンなど)とが結合したもの、例えばカルバモイル、モノC<sub>1</sub>-6アルキルカルバモイル、ジC<sub>1</sub>-6アルキルカルバモイル、シクロペンチルアミノカルボニル、シクロヘキシルアミノカルボニル、ピロリジノカルボニル、ピペリジノカルボニル、モルホリノカルボニル、チオモルホリノカルボニル等が挙げられる。Z<sup>2</sup>としては、Z<sup>2a</sup>およびZ<sup>2b</sup>のいずれか一方がO、S(O)<sub>m</sub>(mは0、1または2)または-N(R\*)-(R\*は水素原子または置換されていてもよい低級C<sub>1</sub>-4アルキル基を示す)で他方が結合手であり、Wが-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(pは1ないし3の整数を示す)またはZ<sup>2</sup>が-CH(OH)-である2価の基が好ましく、Z<sup>2a</sup>およびZ<sup>2b</sup>のいずれか一方がO、S(O)<sub>m</sub>(mは0、1または2)で他方が結合手であり、Wが-(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>-(pは1ないし3の整数を示す)またはZ<sup>2</sup>が-CH(OH)-である2価の基がさらに好ましく、さらにZ<sup>2</sup>は-CH<sub>2</sub>-, -CH(OH)-, -S(O)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-(mは0、1または2を示す)が好ましく、-S(O)<sub>m</sub>-CH<sub>2</sub>-(mは0、1または2を示す)が特に好ましい。とりわけ、Z<sup>2a</sup>がZ<sup>1</sup>と結合している場合、-SOCH<sub>2</sub>-が好ましい。Z<sup>2a</sup>は、結合手、S、SOまたはSO<sub>2</sub>を示すが、中でもSOが好ましく、この場合、SOの立体配置が(S)のものが好ましい。

【0023】上記式[I]中、R<sup>2</sup>で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」としては、1~2個の置換基を有していてもよいアミノ基、3個の置換基を有し、窒素原子が4級アンモニウム化されているアミノ基などが挙げられる。窒素原子上の置換基が2個以上である場合、それらの置換基は同一であっても異なってもよく、窒素原子上の置換基が3個である場合、-N<sup>+</sup>R<sup>p</sup>R<sup>q</sup>R<sup>r</sup>、-N<sup>+</sup>R<sup>p</sup>R<sup>q</sup>R<sup>r</sup>および-N<sup>+</sup>R<sup>p</sup>R<sup>q</sup>R<sup>r</sup>(R<sup>p</sup>、R<sup>q</sup>およびR<sup>r</sup>はそれぞれ異なっており、水素または置換基を示す)のいずれのタイプのアミノ基であってもよい。また、窒素原子が4級アンモニウム化されているアミノ基のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン(例、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>など)などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンサルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、Cl<sup>-</sup>、Br<sup>-</sup>、I<sup>-</sup>などが好ましい。

【0024】該アミノ基の置換基としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチ

ル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどのC<sub>1</sub>-10アルキル、好ましくは低級(C<sub>1</sub>-6)アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シアノオクチルなどのC<sub>3</sub>-8シクロアルキルなどが挙げられる)；

(2-1) 該シクロアルキルは、硫黄原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有し、オキシラン、チオラン、アジリジン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ピロリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオピラン 1-オキシド、ピペリジンなど(好ましくは、6員環のテトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、ピペリジンなど)を形成していてもよく、アミノ基との結合位置は3位または4位(好ましくは、4位)が好ましい；

(2-2) また、該シクロアルキルは、ベンゼン環と縮合し、インダン(例、インダン-1-イル、インダン-2-イルなど)、テトラヒドロナフタレン(例、テトラヒドロナフタレン-5-イル、テトラヒドロナフタレン-6-イルなど)など(好ましくは、インダンなど)を形成していてもよく；

(2-3) さらに、該シクロアルキルは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、ビスクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスクロ[2.2.2]オクチル、ビスクロ[3.2.1]オクチル、ビスクロ[3.2.2]ノニルなど(好ましくは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するシクロヘキシルなど、さらに好ましくは、ビスクロ[2.2.1]ヘプチルなど)の架橋環式炭化水素残基を形成していてもよい；

【0025】(3) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級(C<sub>2</sub>-6)アルケニルなどが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(5) 置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェニル-C<sub>1</sub>-4アルキル(例、ベンジル、フェネチルなど)などが挙げられる)；

(6) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル(例えば、炭素数2~4のアルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1

～4のアルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、炭素数1～4のアルコキシカルボニル(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニルなど)、炭素数7～10のアラルキルオキシカルボニル(例、ベンジルオキシカルボニルなど)などが挙げられる)；

(7) 置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなど)；

(8) 置換されていてもよい複素環基(例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ビリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の芳香族複素環またはベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン、イミダゾピリジンなどの縮環複素環芳香族基から水素原子1個を除いて形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ビペリジン、ビペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1～2種のヘテロ原子1～4個を含有する5～6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基など；好ましくは、5～6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基など；さらに好ましくは、テトラヒドロフラン、ビペリジン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの1個のヘテロ原子を含有する5～6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基など)などの置換基が挙げられる。また、該アミノ基の置換基同士が結合して、ビペリジン、ビペラジン、モルホリン、チオモルホリンなどの5～7員の環状アミノを形成していてもよい。

【0026】上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアラルキル、(6)置換されていてもよいアシル、(7)置換されていてもよいアリール、および(8)置換されていてもよい複素環基が有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_1-4$ )アルキル、水酸基、シアノ基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基等の極

性基で置換されていてもよい低級( $C_1-4$ )アルキル(例、ヒドロキシ $C_1-4$ アルキル、シアノ $C_1-4$ アルキル、カルボキシル $C_1-4$ アルキル、 $C_1-4$ アルコキシカルボニル $C_1-4$ アルキル、カルバモイル $C_1-4$ アルキル、モノ $C_1-4$ アルキルカルバモイル $C_1-4$ アルキル、ジ $C_1-4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1-4$ アルキルカルバモイル $C_1-4$ アルキル、ピロリジノカルボニル $C_1-4$ アルキル、ビペリジノカルボニル $C_1-4$ アルキル、モルホリノカルボニル $C_1-4$ アルキル、チオモルホリノカルボニル $C_1-4$ アルキルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、 $C_1-4$ アルケンジオキシ(例、 $-O-CH_2-O-$ 、 $-O-CH_2-CH_2-O-$ など)、ホルミル、 $C_2-4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-4$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)、フェニル低級( $C_1-4$ )アルキル、 $C_3-7$ シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1-4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1-4$ アルキルアミノ、ジ $C_1-4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ビペラジン、ビペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5～6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基(例、カルボキシル、 $C_1-4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1-4$ アルキルカルバモイルなど)、低級( $C_1-4$ )アルコキシカルボニル、低級( $C_7-10$ )アラルキルオキシカルボニル、オキソ基(好ましくは、ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_1-4$ )アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_1-4$ )アルコキシ、フェニル低級( $C_1-4$ )アルキル、 $C_3-7$ シクロアルキル、シアノ、水酸基など)などが挙げられ、置換基の数としては、1～3個が好ましい。

【0027】上記式【I】中、 $R^2$ で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」は、好ましくは(1)ハロゲン、シアノ、水酸基または $C_3-7$ シクロアルキルを1～3個有していてもよい直鎖または分枝状の低級( $C_1-6$ )アルキル；

(2)ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級( $C_1-4$ )アルキルまたはフェニル低級( $C_1-4$ )アルキルを1～3個有していてもよく、硫黄原子、酸素原子および窒素原子から選ばれるヘテロ原子を1個含有していてもよく、ベンゼン環と縮合していてもよく、炭素数1～2の直鎖状の原子鎖を介して架橋していてもよい $C_5-8$ シクロアルキル(例、それぞれ置換されてい

もよいシクロベンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチアピラニル、ビペリジニル、インダニル、テトラヒドロナフタレニル、ビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプチルなど) ;

(3) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルまたはハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシを1~3個有していてもよいフェニル-低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル ;

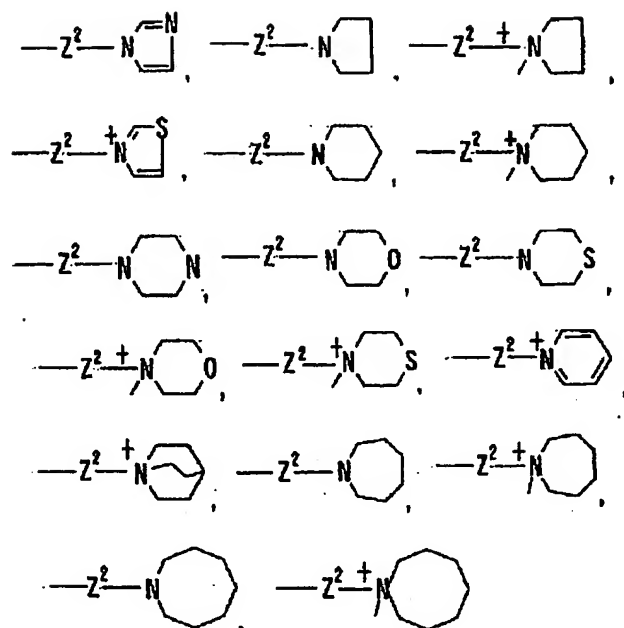
(4) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキルまたはハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシを1~3個有していてもよいフェニル ; および

(5) ハロゲン、ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ、ハロゲン化されていてもよい低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ-低級 ( $C_{1-4}$ ) アルコキシ、フェニル-低級 ( $C_{1-4}$ ) アルキル、シアノまたは水酸基を1~3個有していてもよい5~6員の芳香族複素環基 (例、フラン、チオフェン、ピロール、ビリジンなどから水素原子1個を除いて形成される基) から選ばれる置換基を1~3個有していてもよいアミノ基である。

【0028】上記式 [I] 中、 $R^2$  で示される「置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素複素環」としては、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ビリジン、ピラジン、ピリミジン、ヒリダジン、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~4個を含有する5~6員の芳香族複素環またはベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キノキサリン、フタラジン、キナゾリン、シンノリン、イミダゾピリジンなどの縮環芳香族複素環、ピロリジン、ピロリン、イミダゾピリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリ

ン、ビペリジン、ビペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、アザシクロヘプタン、アザシクロオクタン (アゾカン) などの1個の窒素原子の他に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1~2種のヘテロ原子1~3個を含有していてもよい5~8員の非芳香族複素環などが挙げられ、これらの含窒素複素環は、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介して架橋し、アザビシクロ〔2. 2. 1〕ヘプタン、アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン (キヌクリジン) など (好ましくは、炭素数1~2の直鎖状の原子鎖を介した架橋を有するビペリジンなど) の架橋環式含窒素複素環を形成していてもよい。上記した含窒素複素環の具体例のなかでも、ビリジン、ヒリダジン、ピラゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、イミダゾピリジン、ピロリジン、ビペリジン、ビペラジン、モルホリン、チオモルホリン、アザビシクロ〔2. 2. 2〕オクタン (好ましくは、ビリジン、イミダゾール、トリアゾール、イミダゾピリジン、ピロリジン、ビペリジン、モルホリン) が好ましい。該「含窒素複素環」の窒素原子は、4級アンモニウム化されていてもよく、あるいは酸化されていてもよい。該「含窒素複素環」の窒素原子が4級アンモニウム化されている場合、「窒素原子が4級アンモニウム化されている含窒素複素環基」のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン (例、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$  など) などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$  などが好ましい。該「含窒素複素環基」は、炭素原子または窒素原子のいずれを介して $Z^2$  で示される二価の基に結合していてもよく、2-ビリジル、3-ビリジル、2-ビペリジニルなどのように環構成炭素原子上で結合していてもよいが、

【化56】



などのように環構成窒素原子上で結合していてもよい。

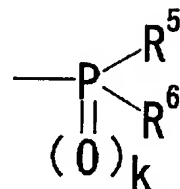
【0029】該「含窒素複素環」が有しているもよい置換基としては、ハロゲン（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、置換されていてもよい低級（ $C_1 - 4$ ）アルキル、置換されていてもよい低級（ $C_1 - 4$ ）アルコキシ、置換されていてもよいフェニル、置換されていてもよいモノまたはジフェニル—低級（ $C_1 - 4$ ）アルキル、置換されていてもよい $C_3 - 7$ シクロアルキル、シアノ、ニトロ、水酸基、置換されていてもよいチオール基（例、チオール、 $C_1 - 4$ アルキルチオなど）、置換されていてもよいアミノ基（例、アミノ、モノ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、ジ $C_1 - 4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5〜6員の環状アミノなど）、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基（例、カルボキシル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1 - 4$ アルキルカルバモイルなど）、低級（ $C_1 - 4$ ）アルコキシ—カルボニル、ホルミル、低級（ $C_2 - 4$ ）アルカノイル、低級（ $C_1 - 4$ ）アルキルスルホニル、置換されていてもよい複素環基（例えば、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソチアゾール、イソキサゾール、テトラゾール、ヒリジン、ヒラジン、ヒリミジン、ヒリダジン、トリアゾール、オキサジアゾール、チアジアゾールなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1〜2種のヘテロ原子1〜4個を含有する5〜6員の芳香族複素環またはベンゾフラン、インドール、ベンゾチオフェン、ベンズオキサゾール、ベンズチアゾール、インダゾール、ベンズイミダゾール、キノリン、イソキノリン、キ

ノキサリン、フトラジン、キナゾリン、シンノリン、イミダゾピリジンなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1〜2種のヘテロ原子1〜4個を含有する縮環芳香族複素環基から水素原子1個を除いて形成される基、テトラヒドロフラン、テトラヒドロチオフェン、ジチオラン、オキサチオラン、ピロリジン、ピロリン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピラゾリン、ピペリジン、ピペラジン、オキサジン、オキサジアジン、チアジン、チアジアジン、モルホリン、チオモルホリン、ピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピランなどの窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれた1〜2種のヘテロ原子1〜4個を含有する5〜6員の非芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成される基などが挙げられ、置換基の数としては、1〜3個が好ましい。また、該「含窒素複素環」の窒素原子は酸化されていてもよい。該「含窒素複素環」が有しているもよい置換基としての「置換されていてもよい低級（ $C_1 - 4$ ）アルキル」、「置換されていてもよい低級（ $C_1 - 4$ ）アルコキシ」、「置換されていてもよいフェニル」、「置換されていてもよいモノまたはジフェニル—低級（ $C_1 - 4$ ）アルキル」、「置換されていてもよい $C_3 - 7$ シクロアルキル」および「置換されていてもよい複素環基」がそれぞれ有しているもよい置換基としては、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など）、ハロゲン化されていてもよい低級（ $C_1 - 4$ ）アルキル、水酸基、シアノ基、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシル基等の極性基で置換されていてもよい低級（ $C_1 - 4$ ）アルキル（例、ヒドロキシ $C_1 - 4$ アルキル、シアノ $C_1 - 4$ アルキル、カルボキシル $C_1 - 4$ アルキル、 $C_1 - 4$ アルコキシカルボニル $C_1 - 4$ アルキル、カルバモイル $C$

1-4 アルキル、モノC<sub>1-4</sub> アルキルカルバモイルC  
 1-4 アルキル、ジC<sub>1-4</sub> アルキルカルバモイルC  
 1-4 アルキル、ヒロリジノカルボニルC<sub>1-4</sub> アルキ  
 ル、ヒペリジノカルボニルC<sub>1-4</sub> アルキル、モルホ  
 リノカルボニルC<sub>1-4</sub> アルキル、チオモルホリノカルボ  
 ニルC<sub>1-4</sub> アルキルなど)、低級(C<sub>3-10</sub>)シク  
 ロアルキル、低級(C<sub>3-10</sub>)シクロアルケニル、ハ  
 ロゲン化されていてもよいC<sub>1-4</sub> アルコキシ(例、メ  
 トキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオ  
 ロエトキシなど)、ホルミル、C<sub>2-4</sub> アルカノイル  
 (例、アセチル、プロピオニルなど)、C<sub>1-4</sub> アルキ  
 ルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニ  
 ルなど)、C<sub>1-3</sub> アルキレンジオキシ(例、メチレン  
 ジオキシ、エチレンジオキシなど)、シアノ、ニトロ、  
 水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオー  
 ル、C<sub>1-4</sub> アルキルチオなど)、置換されていてもよ  
 いアミノ基(例、アミノ、モノC<sub>1-4</sub> アルキルアミ  
 ノ、ジC<sub>1-4</sub> アルキルアミノ、テトラヒドロピロー  
 ル、ヒペラジン、ヒペリジン、モルホリン、チオモルホ  
 リン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状ア  
 ミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよ  
 いカルボキシル基(例、カルボキシル、C<sub>1-4</sub> アルコ  
 キシカルボニル、カルバモイル、モノC<sub>1-4</sub> アルキル  
 カルバモイル、ジC<sub>1-4</sub> アルキルカルバモイルな  
 ど)、低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシカルボニルなどが  
 挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。  
 【0030】上記式[I]中、「置換されていてもよ  
 く、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有し  
 てもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオ  
 キシド化されていてもよい含窒素複素環基」の「含窒素  
 複素環」が有していてもよい置換基としては、(1)ハ  
 ロゲン、(2)シアノ、(3)水酸基、(4)カルボキ  
 シル基、(5)カルバモイル基、(6)低級  
 (C<sub>1-4</sub>)アルコキシカルボニル、(7)低級(C  
 1-4)アルキルカルバモイルまたは5~6員環状アミ  
 ノ(ヒペリジノ、モルホリノなど)カルボニル、(8)  
 ハロゲン、水酸基、シアノ基、低級(C<sub>1-4</sub>)アルコ  
 キシ、エステル化またはアミド化されていてもよいカル  
 ボキシル基で置換されていてもよい低級(C<sub>1-4</sub>)ア  
 ルキル、(9)ハロゲン、水酸基または低級  
 (C<sub>1-4</sub>)アルコキシで置換されていてもよい低級  
 (C<sub>1-4</sub>)アルコキシ、(10)ハロゲン、低級(C  
 1-4)アルキル、水酸基、低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキ  
 シまたはC<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシで置換されてい  
 てもよいフェニル、(11)ハロゲン、低級(C<sub>1-4</sub>)  
 アルキル、水酸基、低級(C<sub>1-4</sub>)アルコキシまたは  
 C<sub>1-3</sub>アルキレンジオキシで置換されていてもよいモ  
 ノまたはジフェニル-低級(C<sub>1-4</sub>)アルキル、(1  
 2)フラン、チオフェン、ピロール、ピリジンなどの5  
 ~6員の芳香族複素環から水素原子1個を除いて形成さ

れる基などが好ましい。

【0031】上記式[I]中、R<sup>2</sup>で示される「式  
【化57】



(式中、kは0または1を示し、kが0の時、磷原子は  
 ホスホニウム塩を形成していてもよく、R<sup>5</sup>およびR<sup>6</sup>  
 はそれぞれ置換されていてもよい炭化水素基、置換され  
 てもよい水酸基または置換されていてもよいアミノ  
 基(好ましくは、置換されていてもよい炭化水素基また  
 は置換されていてもよいアミノ基;さらに好ましくは、  
 置換されていてもよい炭化水素基)を示し、R<sup>5</sup>および  
 R<sup>6</sup>は互いに結合して隣接する磷原子とともに環状基を  
 形成していてもよい)で表される基」において、R<sup>5</sup>お  
 よびR<sup>6</sup>で示される「置換されていてもよい炭化水素  
 基」としては、

(1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチ  
 ル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブ  
 チル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、  
 イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オ  
 クチル、ノニル、デシルなどのC<sub>1-10</sub>アルキル、好  
 ましくは低級(C<sub>1-6</sub>)アルキルなどが挙げられ  
 る);

(2)置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、  
 シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シク  
 ロヘキシル、シクロヘプチルなどのC<sub>3-7</sub>シクロアル  
 キルなどが挙げられる);

(3)置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリ  
 ル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニ  
 ルなどの炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級  
 (C<sub>2-6</sub>)アルケニルなどが挙げられる);

(4)置換されていてもよいシクロアルケニル(例え  
 ば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2  
 -シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチ  
 ルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられ  
 る);

(5)置換されていてもよいアルキニル(例えば、エチ  
 ニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニ  
 ル、2-ペンチニル、3-ヘキシニルなどの炭素数2~  
 10のアルキニル、好ましくは低級(C<sub>2-6</sub>)アルキ  
 ニルなどが挙げられる);

(6)置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェ  
 ニル-C<sub>1-4</sub>アルキル(例、ベンジル、フェネチルな  
 ど)などが挙げられる);

(7)置換されていてもよいアリール(例えば、フェニ  
 ル、ナフチルなどが挙げられる)などが挙げられ、上記

した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアルキニル、(6)置換されていてもよいアラルキル、および(7)置換されていてもよいアリーールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1-4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1-4$ アルキルアミノ、ジ $C_1-4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基

(例、カルボキシル、 $C_1-4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1-4$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2-4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-4$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

【0032】 $R^5$  および $R^6$  で示される「置換されていてもよい水酸基」としては、例えば

、(1)置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1-10$ アルキル、好ましくは低級( $C_1-6$ )アルキルなどが挙げられる)；

(2)置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3-7$ シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3)置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級( $C_2-6$ )アルケニルなどが挙げられる)；

(4)置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(5)置換されていてもよいアラルキル(例えば、フェニル- $C_1-4$ アルキル(例、ベンジル、フェネチルな

ど)などが挙げられる)；

(6)ホルミルまたは置換されていてもよいアシル(例えば、炭素数2~4のアルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1~4のアルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられる)；

(7)置換されていてもよいアリーール(例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる)などを有していてもよい水酸基などが挙げられる。

【0033】上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、

(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアラルキル、(6)置換されていてもよいアシル、および(7)置換されていてもよいアリーールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1-4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1-4$ アルキルアミノ、ジ $C_1-4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシル、 $C_1-4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1-4$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2-4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-4$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。

また、上記式中、 $R^5$  および $R^6$  は互いに結合して隣接する炭原子とともに環状基(好ましくは、5~7員環)を形成していてもよい。かかる環状基は、置換基を有していてもよく、当該置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1-4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1-4$ アルキルアミノ、ジ $C_1-4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ピロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシル、 $C_1-4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1-4$ アルキルカルバモイルな



ど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2-4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-4$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。上記式[I]中、燐原子がホスホニウム塩を形成する場合のカウンター・アニオンとしては、ハロゲン原子の陰イオン(例、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ など)などの他に、塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などの無機酸から誘導される陰イオン、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などの有機酸から誘導される陰イオン、アスパラギン酸、グルタミン酸などの酸性アミノ酸から誘導される陰イオンなどが挙げられるが、なかでも、 $Cl^-$ 、 $Br^-$ 、 $I^-$ などが好ましい。

【0034】 $R^5$  および  $R^6$  で示される置換されていてもよいアミノ基としては、

(1) 置換されていてもよいアルキル(例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、ノニル、デシルなどの $C_1-10$ アルキル、好ましくは低級( $C_1-6$ )アルキルなどが挙げられる)；

(2) 置換されていてもよいシクロアルキル(例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの $C_3-7$ シクロアルキルなどが挙げられる)；

(3) 置換されていてもよいアルケニル(例えば、アリル(allyl)、クロチル、2-ペンテニル、3-ヘキセニルなど炭素数2~10のアルケニル、好ましくは低級( $C_2-6$ )アルケニルなどが挙げられる)；

(4) 置換されていてもよいシクロアルケニル(例えば、2-シクロペンテニル、2-シクロヘキセニル、2-シクロペンテニルメチル、2-シクロヘキセニルメチルなど炭素数3~7のシクロアルケニルなどが挙げられる)；

(5) ホルミルまたは置換されていてもよいアシル(例えば、炭素数2~4のアルカノイル(例、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)、炭素数1~4のアルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられる)；

(6) 置換されていてもよいアリール(例えば、フェニル、ナフチルなどが挙げられる)などを1~2個有していてもよいアミノ基などが挙げられる。

【0035】上記した(1)置換されていてもよいアルキル、(2)置換されていてもよいシクロアルキル、

(3)置換されていてもよいアルケニル、(4)置換されていてもよいシクロアルケニル、(5)置換されていてもよいアシル、および(6)置換されていてもよいアリールが有していてもよい置換基としては、ハロゲン(例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、ニトロ、シアノ、水酸基、置換されていてもよいチオール基(例、チオール、 $C_1-4$ アルキルチオなど)、置換されていてもよいアミノ基(例、アミノ、モノ $C_1-4$ アルキルアミノ、ジ $C_1-4$ アルキルアミノ、テトラヒドロピロール、ピペラジン、ピペリジン、モルホリン、チオモルホリン、ヒロール、イミダゾールなどの5~6員の環状アミノなど)、エステル化またはアミド化されていてもよいカルボキシ基(例、カルボキシル、 $C_1-4$ アルコキシカルボニル、カルバモイル、モノ $C_1-4$ アルキルカルバモイル、ジ $C_1-4$ アルキルカルバモイルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルキル(例、トリフルオロメチル、メチル、エチルなど)、ハロゲン化されていてもよい $C_1-4$ アルコキシ(例、メトキシ、エトキシ、トリフルオロメトキシ、トリフルオロエトキシなど)、ホルミル、 $C_2-4$ アルカノイル(例、アセチル、プロピオニルなど)、 $C_1-4$ アルキルスルホニル(例、メタンスルホニル、エタンスルホニルなど)などが挙げられ、置換基の数としては、1~3個が好ましい。 $R^2$ で示される「置換されていてもよいアミジノ基」および「置換されていてもよいグアニジノ基」における置換基としては、上記した $R^2$ で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」における置換基と同様なものが挙げられる。 $R^2$ としては、

(1) 置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基、

(2) 置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよい含窒素複素環基、(3)置換されていてもよいアミジノ基または(4)置換されていてもよいグアニジノ基であることが好ましく、 $R^2$ としては、置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化されていてもよいアミノ基、置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよく、窒素原子がオキシド化されていてもよい含窒素複素環基などがさらに好ましく置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよく、環構成原子として硫黄原子または酸素原子を含有していてもよい含窒素複素環基などが特に好ましい。

【0036】 $R^2$ としては、式-NRR'または-N<sup>+</sup>RR'R''で表される基(式中、R、R'およびR''はそれぞれ置換されていてもよい脂肪族炭化水素基(脂肪



族鎖式炭化水素基および脂肪族環式炭化水素基)または置換されていてもよい脂環式(非芳香族)複素環基を示す)、置換されていてもよく、窒素原子がオキシド化されていてもよい含窒素芳香族複素環基がさらに好ましい。上記式中、R、R' および R" で示される「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基」および「置換されていてもよい脂環式複素環基」としては、置換基 R<sup>2</sup> で示される「置換されていてもよいアミノ基」が有していてもよい置換基として例示された「置換されていてもよい脂肪族炭化水素基(例、それぞれ置換されていてもよいアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニルなど)」および「置換されていてもよい脂環式複素環基(例、置換されていてもよい5~6員の非芳香族複素環など)」と同様なものが挙げられる。なかでも、R および R' としては、置換されていてもよい鎖状炭化水素基(例、それぞれ置換されていてもよいアルキル、アルケニルなど)が好ましく、置換されていてもよい C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基がさらに好ましく、置換されていてもよいメチル基がとりわけ好ましい。R" としては、置換されていてもよい脂環式炭化水素基(好ましくは、置換されていてもよい C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> シクロアルキル基; さらに好ましくは置換されていてもよいシクロヘキシル)または置換されていてもよい脂環式複素環基(好ましくは、置換されていてもよい飽和の脂環式複素環基(好ましくは6員環基); さらに好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル、置換されていてもよいテトラヒドロチオピラニルまたは置換されていてもよいピペリジル; とりわけ好ましくは、置換されていてもよいテトラヒドロピラニル)が好ましい。また、R<sup>2</sup> で示される「置換されていてもよく、窒素原子がオキシド化されていてもよい含窒素芳香族複素環基」の「含窒素芳香族複素環基」としては、好ましく例示したピリジン、イミダゾール、トリアゾール、イミダゾピリジンの中で、とりわけ、イミダゾール、トリアゾールが好ましい。

【0037】 $R^2$  および  $R^2$  で示される「置換されていてもよく、窒素原子が4級アンモニウム化またはオキシド化されていてもよいアミノ基」等としては、それぞれ、上記  $R^2$  の対応する基と同様なものが挙げられる。 $Y$  のイミノ基の  $R^4$  で示される置換基および  $Y'$  のイミノ基の置換基における「置換されていてもよい炭化水素基」、「置換されていてもよい  $C_{1-6}$  アルキル」等としては、それぞれ、上記  $R^0$  の対応する基と同様なものが挙げられる。 $W^2$  の「置換されていてもよいアルキレン鎖」としては、上記  $W^1$  の対応する基と同様なものが挙げられる。

【0038】式【1】で表される化合物としては、以下に示す化合物が好ましい。8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾオキサ

シン-5-カルボキサミド; 8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド; 8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-アロピル-N-[4-[[[1-アロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルファニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド; 8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-アロピル-N-[4-[[[1-アロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド; 8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-アロピル-N-[4-[[[1-アロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフォニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド; 8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-アロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルファニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド; 8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-アロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド; 8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-アロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフォニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド; 8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-アロピル-1H-イミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミドメタンスルホン酸塩; (S)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-アロピル-N-[4-[[[1-アロピル-1H-イミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミドメタンスルホン酸塩; (S)-1-イソブチル-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[[[1-アロピル-1H-イミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-

カルボキサミド；(S)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-[(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)メチル]-N-[4-[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド；(S)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[(4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミドなど。本発明の式[I]で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、例えば無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩などが挙げられる。無機塩基との塩の好適な例としては、例えばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；ならびにアルミニウム塩、アンモニウム塩などが挙げられる。有機塩基との塩の好適な例としては、例えばトリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N'-ジベンジルエチレンジアミンなどとの塩が挙げられる。無機酸との塩の好適な例としては、例えば塩酸、臭化水素酸、硝酸、硫酸、リン酸などとの塩が挙げられる。有機酸との塩の好適な例としては、例えば乳酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フマル酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの塩が挙げられる。塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアルギニン、リジン、オルニチンなどとの塩が挙げられ、酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、例えばアスパラギン酸、グルタミン酸などとの塩が挙げられる。本発明の式[I]で表される化合物は、水和物であってもよく、非水和物であってもよい。また、本発明の式[I]で表される化合物が、コンフィグレーション・アイソマー（配置異性体）、ジアステレオマー、コンフォーマーなどとして存在する場合には、所望により、自体公知の分離・精製手段でそれぞれを単離することができる。また、式[I]で表される化合物がラセミ体である場合には、通常の光学分割手段により、(S)体、(R)体に分離することができ、各々の光学活性体ならびにラセミ体のいずれについても、本発明に包含される。本発明で用いられる式[I]で表される化合物またはその塩〔以下、化合物[I]と称することがある。〕のプロドラッグは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物[I]に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物[I]に変化する化合物、胃酸等により加水分解などを起こし

て化合物[I]に変化する化合物をいう。化合物[I]のプロドラッグとしては、化合物[I]のアミノ基がアシル化、アルキル化、りん酸化された化合物（例、化合物[I]のアミノ基がエイコサノイル化、アラニル化、ベンチルアミノカルボニル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラニル化、ピロリジルメチル化、ビバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化された化合物など）；化合物[I]の水酸基がアシル化、アルキル化、りん酸化、ほう酸化された化合物（例、化合物[I]の水酸基がアセチル化、バルミトイル化、プロパノイル化、ビバロイル化、サクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物など）；化合物[I]のカルボキシ基がエステル化、アミド化された化合物（例、化合物[I]のカルボキシ基がエチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ビバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、(5-メチル-2-オキソ-1, 3-ジオキソレン-4-イル)メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物など）；等が挙げられる。これらの化合物は自体公知の方法によって化合物[I]から製造することができる。また、化合物[I]のプロドラッグは、広川書店1990年刊「医薬品の開発」第7巻分子設計163頁から198頁に記載されているような、生理的条件下で化合物[I]に変化するものであってもよい。また、化合物[I]は同位元素（例、 $^3\text{H}$ ,  $^{14}\text{C}$ ,  $^{35}\text{S}$ ,  $^{125}\text{I}$ など）などで標識されていてもよい。

【0039】式[I]で表される化合物またはその塩の製造法を以下に示す。式[I]で表される化合物またはその塩は自体公知の方法によって製造できる。例えば下記の方法にしたがって製造できる。また、式[I]で表される化合物またはその塩は特開平8-73476号公報に記載の方法またはそれに準じた方法によって製造できる。下記の各製造法で用いられる化合物は、反応に支障を来さない限り、化合物[I]と同様な塩を形成していてもよい。また、下記各反応において、原料化合物は、置換基としてアミノ基、カルボキシ基、ヒドロキシ基を有する場合、これらの基にペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基が導入されたものであってもよく、反応後に必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。アミノ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよいC<sub>1-6</sub>アルキルカルボニル（例えば、アセチル、プロピオニルなど）、ホルミル、フェニルカルボニル、C<sub>1-6</sub>アルキルオキシカルボニル（例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、n-ブトキシカルボニルなど）、フェニルオキシカルボニル（例えば、ベンズ

オキシカルボニルなど)、 $C_{7-10}$  アラルキルオキシカルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、トリチル、フタロイルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_1-6$  アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。カルボキシル基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_1-6$  アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、トリチル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_1-6$  アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリルなど)、ホルミル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし3個程度である。

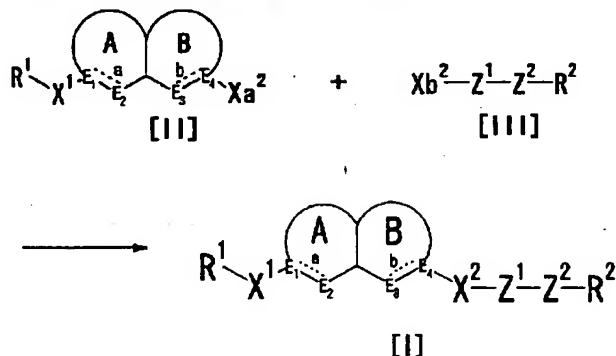
【0040】ヒドロキシ基の保護基としては、例えば置換基を有していてもよい $C_1-6$  アルキル (例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、tert-ブチルなど)、フェニル、 $C_{7-10}$  アラルキル (例えば、ベンジルなど)、 $C_1-6$  アルキルカルボニル (例えば、アセチル、プロピオニルなど)、ホルミル、フェニルオキシカルボニル、 $C_{7-10}$  アラルキルオキシカルボニル (例えば、ベンジルオキシカルボニルなど)、ヒラニル、フラニル、シリルなどが用いられる。これらの置換基としては、ハロゲン原子 (例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素など)、 $C_1-6$  アルキル、フェニル、 $C_{7-10}$  アラルキル、ニトロ基などが用いられ、置換基の数は1ないし4個程度である。また、保護基の導入および除去方法としては、それ自体公知または

それに準じる方法 (例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・ケミストリー (J.F.W. McOmie ら、プレナムプレス社) に記載の方法) が用いられるが、除去方法としては、例えば酸、塩基、還元、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウムなどで処理する方法が用いられる。

【0041】以下の記載において、式 [I]、[I-1]、[I-2]、[I']、[I'']、[I''']、[II]、[II-1]、[II']、[IIa']、[IIb']、[IIc']、[IId']、[IIf']、[III]、[III-1]、[IV]、[V]、[VI]、[VII]、[VIII]、[IX]、[X]、[XI]、[XII] および [XIII] はで表される化合物はそれぞれそれらの塩を含めて単に化合物 [I]、[I-1]、化合物 [I-2]、化合物 [I']、化合物 [I'']、化合物 [I''']、化合物 [II]、化合物 [II-1]、化合物 [II']、化合物 [IIa']、化合物 [IIb']、化合物 [IIc']、化合物 [IId']、化合物 [IIf']、化合物 [III]、化合物 [III-1]、化合物 [IV]、化合物 [V]、化合物 [VI]、化合物 [VII]、化合物 [VIII]、化合物 [IX]、化合物 [X]、化合物 [XI]、化合物 [XII] および化合物 [XIII] ということもある。

[A法] 化合物 [I] は、以下に示す反応に従って、化合物 [II] と化合物 [III] とを反応させることにより、製造することができる。

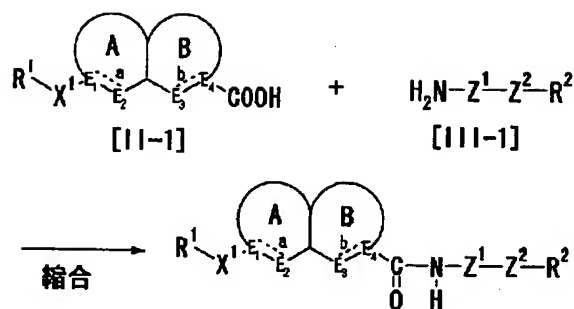
【化58】



[式中、 $\text{Xa}^2$  は化合物 [III] の置換基  $\text{Xb}^2$  と反応して、 $\text{X}^2$  を形成する基 (例、カルボキシル基など) を示し、 $\text{Xb}^2$  は化合物 [II] の置換基  $\text{Xa}^2$  と反応して、 $\text{X}^2$  を形成する基 (例、アミノ基など) を示し、その他の記号は、上記と同意義を有する。]

$\text{Xa}^2$  がカルボキシル基であり、 $\text{Xb}^2$  がアミノ基であり、 $\text{X}^2$  が  $-\text{CO}-\text{NH}-$  である場合の製造法を以下に示す。

【化59】

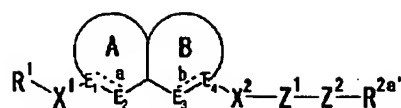


〔式中の各記号は、上記と同意義を有する〕本法ではカルボン酸誘導体〔II-1〕をアミン誘導体〔III-1〕と反応させることにより化合物〔I-1〕を製造する。化合物〔II-1〕と化合物〔III-1〕の縮合反応は通常のペプチド合成手段により行われる。該ペプチド合成手段は、任意の公知の方法に従えばよく、例えば M. Bodansky および M. A. Ondetti 著、ペプチド・シンセシス (Peptide Synthesis)、インターサイエンス、ニューヨーク、1966年；F. M. Finn および K. Hofmann 著ザ・プロテインズ (The Proteins)、第2巻、H. Nenrath, R. L. Hill 編集、アカデミック プレス インク、ニューヨーク、1976年；泉屋信夫他著“ペプチド合成の基礎と実験”、丸善 (株)、1985年などに記載された方法、例えば、アジド法、クロライド法、酸無水物法、混酸無水物法、DCC法、活性エステル法、ウッドワード試薬Kを用いる方法、カルボニルジミダゾール法、酸化還元法、DCC/HONB法などの他、WSC法、シアノリン酸ジエチル (DEPC) を用いる方法等があげられる。すなわち、反応性誘導体として、たとえば酸ハライド (例、酸クロライド、酸ブロマイド等)、酸アジド、酸無水物、混合酸無水物 (例、モノC<sub>1</sub> - 6アルキル炭酸混合酸無水物 (たとえば遊離酸とモノメチル炭酸、モノエチル炭酸、モノイソプロピル炭酸、モノイソブチル炭酸、モノtert-ブチル炭酸、モノベンジル炭酸、モノ (p-ニトロベンジル) 炭酸、モノアリル炭酸などとの混合酸無水物)、C<sub>1</sub> - 6脂肪族カルボン酸混合酸無水物 (たとえば遊離酸と酢酸、トリクロロ酢酸、シアノ酢酸、プロピオン酸、酪酸、イソ酪酸、吉草

〔I-1〕酸、イソ吉草酸、ヒバ酸、トリフルオロ酢酸、トリクロロ酢酸、アセト酢酸などとの混合酸無水物)、C<sub>7</sub> - 12芳香族カルボン酸混合酸無水物 (たとえば遊離酸と安息香酸、p-トルイル酸、p-クロロ安息香酸などとの混合酸無水物)、有機スルホン酸混合酸無水物 (たとえば遊離酸とメタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸などとの混合酸無水物) 等)、活性アミド、活性エステル (例、ジエトキシリン酸エステル、ジフェノキシリン酸エステル、p-ニトロフェニルエステル、2, 4-ジニトロフェニルエステル等)、活性チオエステル (例、2-ヒリジルチオールエステル、2-ベンゾチアゾリルチオールエステル等) などの反応性誘導体を用いることができる。本縮合反応は溶媒中で行うことができる。溶媒としては、例えば無水または含水のN, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、ピリジン、クロロホルム、ジクロロメタン、テトラヒドロフラン、ジオキサン、アセトニトリルあるいはこれらの適宜の混合物があげられる。反応温度は、通常約-20℃~約50℃、好ましくは約-10℃~約30℃である。反応時間は約1~約100時間、好ましくは約2~約40時間である。このようにして得られる化合物〔I-1〕は公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

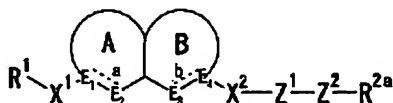
【0042】〔B法〕

【化60】



[I-2]

①アンモニウム化  
②三級アミノ化  
③還元的アミノ化  
あるいは④酸化



[I']

① 化合物 [I-2] で表わされる  $R^{2a}$  が例えば第3級アミン残基である場合、化合物 [I-2] とハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アラルキルとを反応させることにより4級化された化合物 [I'] を製造することができる。ここで、ハロゲン原子としては塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、ハロゲン化アルキル（例、ハロゲン化低級 ( $C_1 - 6$ ) アルキルなど）またはハロゲン化アラルキル（例、ハロゲン化低級 ( $C_1 - 4$ ) アルキルフェニルなど）は化合物 [I-2] 1モルに対して通常約1から5モル用いる。本反応は、不活性溶媒、例えば、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセタミド等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応温度は、約10℃ないし約160℃の温度範囲で、好ましくは約20℃ないし約120℃である。反応時間は約1時間ないし約100時間、好ましくは約2時間ないし約40時間である。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

【0043】② 化合物 [I-2] で表わされる  $R^{2a}$  が例えば第2級アミン残基である場合、化合物 [I-2] とハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アラルキルとを反応させることにより、3級化された化合物 [I'] を製造することができる。ここで、ハロゲン原子としては塩素、臭素、ヨウ素などが挙げられ、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アラルキルは化合物 [I-2] 1モルに対して通常約1から2モル用いる。この反応は、必要に応じて、等モル量から3倍モル程度のトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を塩基として添加することにより、さらにヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を添加することにより、円滑に反応を進行させることもできる。

【0044】本三級アミノ化反応は、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサ

ン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約0℃ないし180℃の温度範囲で、約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

【0045】③ 化合物 [I-2] で表わされる  $R^{2a}$  が例えば第2級アミン残基である場合、化合物 [I-2] とアルデヒド化合物とをトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアン化水素化ホウ素ナトリウム、または水素化ホウ素ナトリウム等の還元的アミノ試薬の存在下、反応させることにより、3級化された化合物 [I'] を製造することができる。本還元的アミノ化反応は、使用する試薬により反応条件を変えることが望ましく、例えばトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムを用いる場合、不活性溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、テトラヒドロフラン (THF)、ジエチルエーテル、ジオキサン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF) 等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。本試薬は化合物 [I-2] 1モルに対して約1から2モル等量用いる。反応は通常約0℃から約80℃の温度範囲で約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

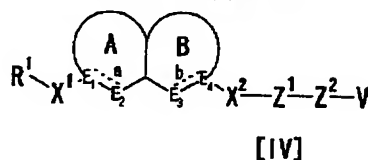
④ 化合物 [I-2] で表わされる  $R^{2a}$  が例えばスルフィド残基、第3級アミン残基である場合、または  $Z^2$  が例えばスルフィド残基である場合、化合物 [I-2] をm-クロロ過安息香酸、過安息香酸、パラニトロ過安息香酸、マグネシウム・モノパーオキシフタレート、過酢酸、過酸化水素、過ヨウ素酸ナトリウム、過ヨウ素酸カリウムなどの酸化剤と反応させることによって、スルフィニル基、スルホニル基、アミノオキシド基を有する化合物 [I'] を製造することができる。この酸化反応は、使用する酸化剤により反応条件を変えることが望ましく、例えばm-クロロ過安息香酸を用いる場合、不活性

溶媒、例えばジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、アセトン、酢酸エチルなど、あるいはこれらの混合溶媒中に行うことができる。酸化剤は化合物 [I-2] 1モルに対して約1から3モル等量用いる。反応は、通常約78℃から約80℃（好ましくは-50℃から25℃）の温度範囲で、約1時間から約40時間行われる。また、化合物 [I-2] で表わされる Z<sup>2</sup> が例えばス

ルフィド残基である場合、それ自体公知の方法、例えば Ojima, I., ed., *Catalytic Asymmetric Synthesis*, 2000, Wiley-VCH (New York) 記載の方法またはそれに準じた方法により、光学活性なスルフィニル基を有する化合物 [I'] を製造することができる。

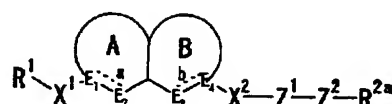
【0046】 [C法]

【化61】



①アンモニウム化  
②ホスホニウム化

あるいは③置換反応



化合物 [IV] における V は、ハロゲン原子（塩素、臭素、ヨウ素など）、スルホニルオキシ基（メタンスルホニルオキシ基、トリフルオロメタンスルホニルオキシ基、ベンゼンスルホニルオキシ基、トルエンスルホニルオキシ基など）を示し、他の記号は上記と同意義を示す。

① 化合物 [IV] と第3級アミンを反応させることにより、4級化された化合物 [I'] を製造することができる。本反応は、不活性溶媒、例えばトルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルアセタミド等、あるいはこれらの混合溶媒中に行うことができる。第3級アミンは、化合物 [IV] 1モルに対して約1から3モル用いる。本反応は約10℃ないし約120℃の温度範囲で、約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

【0047】 ② 化合物 [IV] と第3級ホスフィンとを反応させることにより、4級化された化合物 [I'] を製造することができる。本反応は、不活性溶媒、例えばトルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、アセトニトリル、ジメチルホルムアミド (DMF) 等、あるいはこれらの混合溶媒中に行うことができる。第3級ホスフィン、化合物 [IV] 1モルに対して約1から2モル用いる。本反応は約20℃ないし約150℃の温度範囲で、約1時間ないし約50時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で

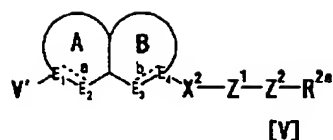
行われる。

③ 化合物 [IV] と第1級ないし第2級アミン化合物またはチオール化合物とを反応させることにより、第2級ないし第3級アミノ基またはチオ基を有する化合物 [I'] を製造することができる。第1級ないし第2級アミン化合物またはチオール化合物は、化合物 [IV] 1モルに対して、通常約1から3モル用いる。この反応は、

必要に応じ等量から3倍モル程度のトリエチルアミン、ジソプロピルエチルアミン、ピリジン、水素化リチウム、水素化ナトリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を塩基として添加することにより、さらにヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を添加することにより、円滑に反応を進行させることもできる。本置換反応は、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒中に行うことができる。反応は約-10℃ないし約180℃の温度範囲で、約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は、好ましくは不活性ガス（例えば窒素、アルゴン等）雰囲気下で行われる。

【0048】 [D法]

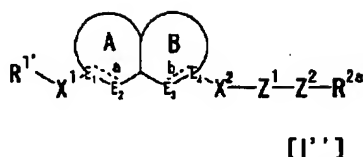
【化62】



①Pd触媒による縮合反応  
(Suzuki反応など)

②エーテル化反応  
(Mitsunobu反応など)

あるいは  
③ビニル化反応  
(Wittig反応など)



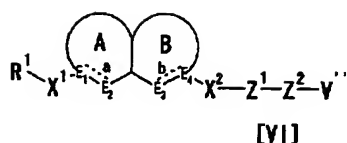
①化合物[V] [式中、V'はハロゲン原子(臭素、ヨウ素等)、スルホニルオキシ基(トリフルオロメタンスルホニルオキシ基等)を示し、他の記号は上記と同意義を示す。]を例えば Suzuki 反応(アリールホウ酸と、例えばアリールハライドまたはアリールオキシトリフルオロメタンスルホネートとのパラジウム触媒による交叉縮合反応; A. Suzuki ら, *Synth. Commun.*, 1981, 11, 513)に付し、X<sup>1</sup>が結合手を示し、R<sup>1'</sup>が5~6員環芳香族基を示す化合物[I']を製造することができる。アリールホウ酸は、化合物[V] 1モルに対して、約等量ないし1.5倍モル用いることにより、化合物[I']を得ることができる。また、化合物[V]を例えばパラジウム触媒(ジクロロビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム等)の存在下、アリールアセチレン化合物との交叉縮合反応(K. S. Y. Lau ら, *J. Org. Chem.*, 1981, 46, 2280; J. W. Tilley, S. Zawoisky ら, *J. Org. Chem.*, 1988, 53, 386)に付し、X<sup>1</sup>が-C≡C-を示し、アセチレン結合を有する化合物[I']を製造することができる。アリールアセチレン化合物は、化合物[V] 1モルに対して、通常、約等量ないし2倍モル用いることにより、化合物[I']を得ることができる。

②化合物[V] [式中、V'は水酸基を示し、他の記号は上記と同意義を示す。]を例えば Mitsunobu 反応(縮合剤として、例えばトリフェニルホスフィンとアゾジカルボン酸ジエチルを用いたエーテル化反応; O. Mitsunobu ら, *Synthesis.*, 1981, 1)に付し、エーテル結合を有する化合物[I']を製造することができる。対応するアルコール化合物またはフェノール化合物は、化合物[V] 1モルに対して、約等量ないし3倍モル用いることにより、化合物[I']を得ることができる。また、エーテル結合を有する化合物[I']は、化合物[V]とハライド(塩化、臭化、ヨウ化等)化合物、トシレート化合物、メシレート化合物などの反応性化合物

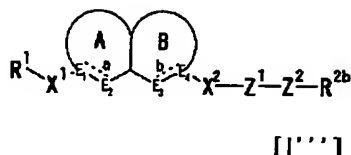
とのエーテル化反応によっても、製造することができる。該反応性化合物は、化合物[V] 1モルに対して、通常、約等量ないし2倍モル用いる。この反応は、必要に応じ、約等モル量から3倍モル程度のトリエチルアミン、ジソプロピルエチルアミン、ピリジン、水素化リチウム、水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウム等を塩基として添加することにより、さらにヨウ化ナトリウム、ヨウ化カリウム等を添加することにより、円滑に反応を進行させることができる。本反応は、不活性溶媒、例えば、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド(DMF)、ジメチルスルホキシド(DMSO)、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約-10℃ないし180℃の温度範囲で、約1時間ないし約40時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス(例えば窒素、アルゴン等)雰囲気で行われる。

③化合物[V] [式中、V'は置換されていてもよいカルボニル基またはホスホニウム塩あるいはホスホン酸エステル残基を示し、他の記号は上記と同意義を示す。]を例えば Wittig 反応(A. Maercker, *Org. React.*, 14, 270 (1965))や Wittig-Horner-Emmons 反応(J. Boutagy, R. Thomas, *Chem. Rev.*, 74, 87 (1974))に付し、ビニル結合を有する化合物[I']を製造することができる。対応するカルボニル化合物またはホスホニウム塩あるいはホスホン酸エステル化合物は、化合物[V] 1モルに対して、約等量ないし1.5倍モル用いる。[E法]

[化63]



①アミノ化反応

あるいは  
②グアニジノ化反応

①まず、化合物 [VI] [式中、V'' はシアノ基を示し、他の記号は上記と同意義を示す。] とメタノール、エタノール、プロパノール等の低級アルコールとを、塩酸等の酸の存在下に反応させてイミデート化合物を得る。本反応は、通常、過剰量の上記アルコールを用いて行われ、約 -10℃ ないし 50℃ の温度範囲で、約 1 時間ないし約 40 時間行われる。また、本反応は、不活性溶媒、例えば、ジエチルエーテル、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。次いで、得られたイミデート化合物を第 1 級ないし第 2 級アミン化合物との置換反応に付し、アミジン化合物 [I'] を製造することができる。第 1 級ないし第 2 級アミン化合物は、イミデート化合物 1 モルに対して、通常、約 1 ないし 5 モル用いる。この反応は、必要に応じ、約等モル量から 3 倍モル程度のトリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等を脱塩剤を添加することにより、円滑に反応を進行させることができる。本置換反応は、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約 0℃ ないし 150℃ の温度範囲で、約 1 時間ないし約 50 時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス (例えば窒素、アルゴン等) 雰囲気下で行われる。

②化合物 [VI] [式中、V'' はアミノ基を示し、他の記

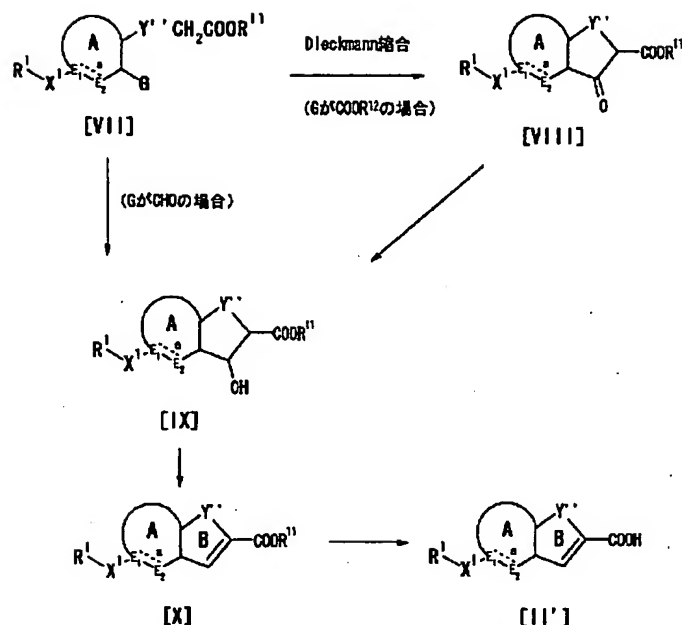
号は上記と同意義を示す。] を S-アルキル (例えばメチル、エチル等) -イソチオウレア化合物との置換反応に付し、グアニジン化合物 [I'] を製造することができる。S-アルキル-イソチオウレア化合物は、化合物 [VI] 1 モルに対して、通常、約等量ないし 2 倍モル用いる。この反応は、必要に応じ、約等モル量から 3 倍モル程度のトリエチルアミン、ピリジン、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム等を脱塩剤を添加することにより、円滑に反応を進行させることができる。本置換反応は、不活性溶媒、例えば、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、n-ブタノール、テトラヒドロフラン、ジエチルエーテル、ジメトキシエタン、1,4-ジオキサン、トルエン、ベンゼン、キシレン、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタン、ジメチルホルムアミド (DMF)、ジメチルスルホキシド (DMSO)、ピリジン等、あるいはこれらの混合溶媒の中で行うことができる。反応は約 0℃ ないし 150℃ の温度範囲で、約 1 時間ないし約 50 時間行われる。また、本反応は好ましくは、不活性ガス (例えば窒素、アルゴン等) 雰囲気下で行われる。このようにして得られる化合物 [I] は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0049】出発物質として用いる [II-1] は、公知の方法 (例えば、特開平 8-73476 号公報および特開 2001-058988 号公報に記載の方法など) またはそれに準じた方法により製造することができ、例えば反応式 I で示す方法並びに後述の参考例に示す方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

【0050】反応式 I

【化 64】



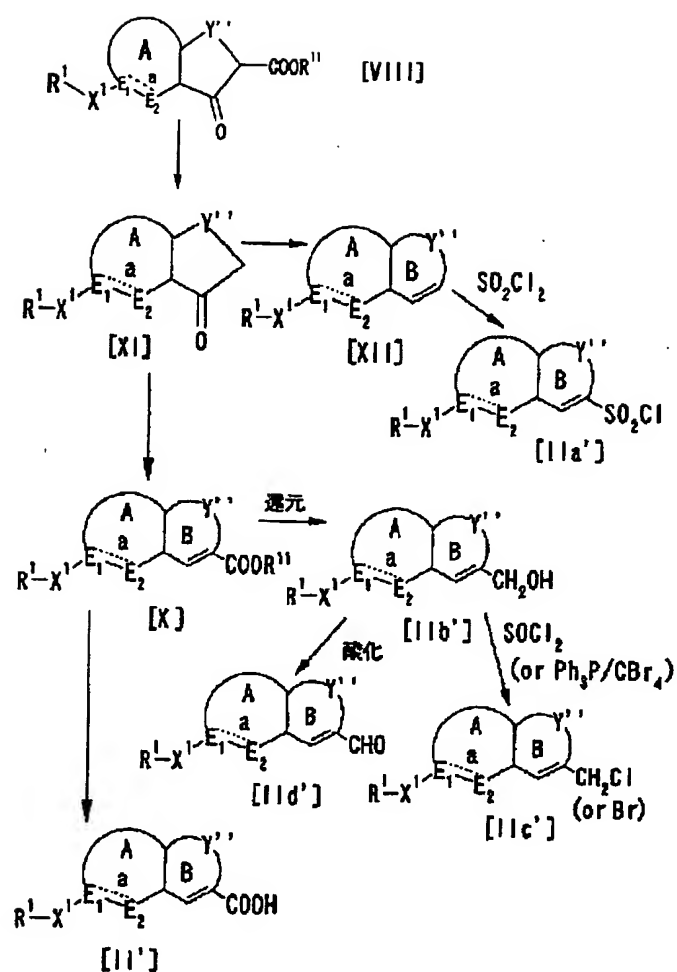


[式中、 $R^{11}$  および  $R^{12}$  は  $C_1 - 4$  アルキル基を、 $Y''$  は環Bが8ないし10員環を形成する、不飽和結合を含まない2価の基を示し、他の記号は上記と同意義を示す。] 化合物 [VII] を Dieckmann (型) 縮合反応 (J.P.Schaefer and J. J. Bloomfield, Org. Reaction s, 1967, 15, 1) に付し、化合物 [VIII] ないし化合物 [IX] を製造することができる。化合物 [VIII] は、接触素添加または水素化ホウ素ナトリウム等による還元反応により化合物 [IX] とする。化合物 [IX] は常法により脱水反応に付して不飽和カルボン酸エステル [X] を製造することができ、ついでエステル加水分解反応に

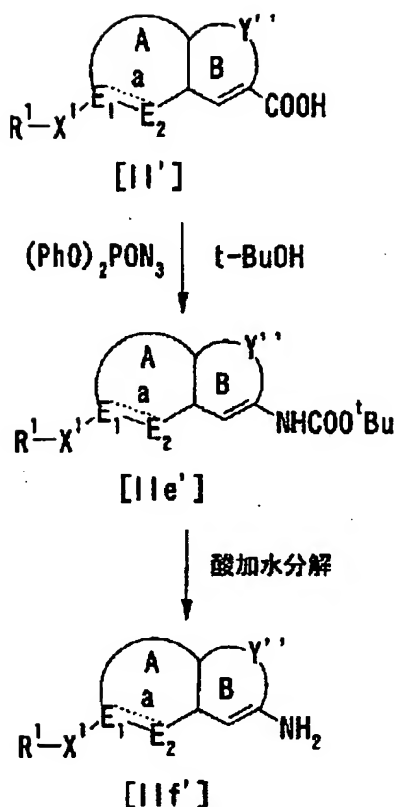
付して、不飽和カルボン酸化合物 [II'] を製造することができる。出発物質として用いる化合物 [II] において、 $Xa^2$  がカルボキシル基でない化合物 (例えば、 $Xa^2$  がクロロスルホニル基、ヒドロキシメチル基、ハロ (クロロまたはブロモ) メチル基、ホルミル基、アセトアミド基などである化合物 [II]) は、例えば、反応式 I I で示す方法並びに後述の参考例に示す方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

【0051】 反応式 I I

【化65】



【化66】



[式中の各記号は上記と同意義を示す。]

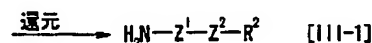
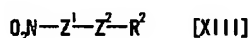
塩化スルホニル化合物 [II a'] は、式 [VIII] で表される化合物を常法によりエステル加水分解、ついで脱炭酸により得られるケトン体 [XI] を常法により還元（水素化ホウ素ナトリウムまたは接触水素添加等による還元）、次いで脱水反応に付して化合物 [XII] を製造し、塩化スルホニルとの反応に付して製造することができる。ヒドロキシメチル化合物 [II b'] は、式 [X] で表されるエステル化合物を常法により還元（水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL) 等による還元）に付して製造することができる。得られたヒドロキシメチル化合物 [II b'] を塩化チオニル等によるクロル化反応あるいはトリフェニルホスフィン-四臭化炭素等によるブロム化反応に付して、ハロメチル化合物 [II c'] を製造することができる。また、ヒドロキシメチル化合物 [II b'] を、活性二酸化マンガン等による酸化反応に付して、ホルミル化合物 [II d'] を製造することができる。さらに、アミン化合物 [II f'] は、式 [II'] で表されるカルボン酸化合物を、常法により、例えばジフェニルリン酸アミド (DPPA)-*t*-ブタノールによる転位反応に付し、ウレタン化合物 [II e'] を製造し、次いで酸加水分解反応に付して製造することができる。このようにして得られた化合物 [II a']、[II b']、[II c']、[II d']、[II e'] あるいは [II f'] と式 [III] で表される化合物とを、上記のアミド化反応、

三級アミノ化反応、還元アミノ化反応、ビニル化反応、エーテル化反応、アルキル（アラルキル）化反応等の各種反応に付すことにより、X<sup>2</sup> がカルボニルアミド基でない式 [I] で表される化合物に導くことができる。

【0052】また、化合物 [III-1] も、公知の方法（例えば、特開平8-73476号公報に記載の方法など）またはそれに準じた方法により製造することができる。例えば反応式 III で示す方法並びに後述の参考例に示す方法またはそれに準じた方法により製造することができる。

反応式 III

【化67】



[式中の各記号は上記と同意義を示す。]

化合物 [XIII] の還元反応は、自体公知の方法で行うことができる。例えば、金属による還元、金属水素化物による還元、金属水素錯化合物による還元、ジボランおよび置換ボランによる還元、接触水素添加等が用いられる。すなわち、この反応は化合物 [XIII] を還元剤で処理することにより行われる。還元剤としては、還元鉄、亜鉛末などの金属、水素化ホウ素アルカリ金属（例、水素化ホウ素ナトリウム、水素化ホウ素リチウム等）、水素化アルミニウムリチウムなどの金属水素錯化合物、水素化ナトリウムなどの金属水素化物、有機スズ化合物（水素トリフェニルスズ等）、ニッケル化合物、亜鉛化合物などの金属および金属塩、パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒と水素とを用いる接触還元剤およびジボランなどが挙げられるが、パラジウム、白金、ロジウムなどの遷移金属触媒と水素とを用いる接触還元、還元鉄などの金属による還元により有利に行われる。この反応は、反応に影響を及ぼさない有機溶媒中で行われる。該溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレン、クロロホルム、四塩化炭素、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン、1,1,2,2-テトラクロロエタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、ジオキサン、メタノール、エタノール、プロパノール、イソプロパノール、2-メトキシエタノール、N,N-ジメチルホルムアミド、酢酸あるいはこれらの混合溶媒などが還元剤の種類により適宜選択して用いられる。反応温度は約-20℃〜約150℃、とくに約0℃〜約100℃が好適であり、反応時間は、約1〜約24時間程度である。このようにして得られる化合物 [III-1] は、公知の分離精製手段例えば濃縮、減圧濃縮、溶媒抽出、晶出、再結晶、転溶、クロマトグラフィーなどにより単離精製することができる。

【0053】上記化合物【I-1】、化合物【I-2】、化合物【I'】、化合物【I''】および化合物【I'''】を含め、本発明の式【I】で表される化合物またはその塩（以下、略して式【I】で表される化合物という場合、その塩および式【I】で表される化合物およびその塩を含むものとする）は、単独で、または薬学的に許容される担体と配合した医薬組成物、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤などの固形製剤；またはシロップ剤、注射剤などの液状製剤として経口または非経口的に投与することができる。非経口的投与の形態としては、注射剤、点滴、坐剤、膣坐剤などが挙げられるが、特に、膣坐剤はHIV感染症の予防のために有用である。薬学的に許容される担体としては、製剤素材として慣用の各種有機あるいは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、滑沢剤、結合剤、崩壊剤；液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤などとして配合される。また必要に応じて、防腐剤、抗酸化剤、着色剤、甘味剤などの製剤添加物を用いることもできる。賦形剤の好適な例としては、例えば乳糖、白糖、D-マンニトール、デンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸などが挙げられる。滑沢剤の好適な例としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、コロイドシリカなどが挙げられる。結合剤の好適な例としては、例えば結晶セルロース、白糖、D-マンニトール、デキストリン、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルピロリドンなどが挙げられる。崩壊剤の好適な例としては、例えばデンプン、カルボキシメチルセルロース、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウムなどが挙げられる。溶剤の好適な例としては、例えば注射用水、アルコール、プロピレングリコール、マクロゴール、ゴマ油、トウモロコシ油などが挙げられる。溶解補助剤の好適な例としては、例えばポリエチレングリコール、プロピレングリコール、D-マンニトール、安息香酸ベンジル、エタノール、トリスアミノメタン、コレステロール、トリエタノールアミン、炭酸ナトリウム、クエン酸ナトリウムなどが挙げられる。懸濁化剤の好適な例としては、例えばステアリルトリエタノールアミン、ラウリル硫酸ナトリウム、ラウリルアミノプロピオン酸、レシチン、塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム、モノステアリン酸グリセリン、などの界面活性剤；例えばポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロースなどの親水性高分子などが挙げられる。等張化剤の好適な例としては、例えば塩化ナトリウム、グリセリン、D-マンニトールなどが挙げられる。緩衝剤の好適な例としては、例えばリン酸

塩、酢酸塩、炭酸塩、クエン酸塩などの緩衝液などが挙げられる。無痛化剤の好適な例としては、例えばベンジルアルコールなどが挙げられる。防腐剤の好適な例としては、例えばパラオキシ安息香酸エステル類、クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェネチルアルコール、デヒドロ酢酸、ソルビン酸などが挙げられる。抗酸化剤の好適な例としては、例えば亜硫酸塩、アスコルビン酸などが挙げられる。

【0054】本発明の式【I】で表される化合物またはその塩は、優れたCCR拮抗作用、特にCCR5および/またはCCR2拮抗作用、とりわけ、強いCCR5拮抗作用を有するので、人におけるHIVの感染症、例えばAIDSの予防ならびに治療や、その他の種々の疾患の予防ならびに治療のために使用できる。また、本発明の式【I】で表される化合物またはその塩は、低毒性で安全に使用することができる。例えば、本発明の式【I】で表される化合物またはその塩を含有する医薬組成物は、CCR5拮抗剤として、例えばAIDS予防治療剤およびAIDSの病態進行抑制剤として使用することができる。また、本発明の式【I】で表される化合物またはその塩を含有する医薬組成物は移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤慢性関節リウマチ、自己免疫疾患、アレルギー性疾患、虚血性脳細胞障害、心筋梗塞、慢性腎炎、動脈硬化の予防・治療剤などとして、種々の疾患の予防・治療剤として用いることができる。本発明の予防・治療剤の対象疾患としては、例えば、移植片拒絶反応（移植後の拒絶反応、移植後の赤血球増加症・高血圧・臓器障害・血管肥厚、移植片対宿主疾患、など）、骨髄膜炎等の関節炎疾患（慢性関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ様骨髄炎、骨粗しょう症、細胞などの異常増殖、骨折、再骨折、骨軟化症、骨ペーチェット病、硬直性脊椎炎、変形性膝関節炎およびそれらの類似疾患における関節組織の破壊、など）、自己免疫疾患（膠原病、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発動脈炎、重症筋無力症、多発性硬化症、など）、アレルギー性疾患（アレルギー性鼻炎、結膜炎、消化管アレルギー、花粉症、アナフィラキシー、アトピー性皮膚炎、気管支喘息、など）、炎症性腸疾患（潰瘍性大腸炎、クローン病、胃炎、胃潰瘍、胃癌、胃手術後障害、消化不良、食道潰瘍、脾炎、大腸ポリープ、胆石症、痔疾患、消化性潰瘍、局局性回腸炎、など）、炎症性疾患（網膜症、手術・外傷後の炎症、腫脹の緩解、咽頭炎、膀胱炎、髄膜炎、炎症性眼疾患、など）、呼吸器疾患（かぜ症候群、肺炎、喘息、肺高血圧症、肺血栓・肺塞栓、肺サルコイドーシス、肺結核、間質性肺炎、珪肺、成人呼吸促迫症候群、慢性閉塞性肺疾患、など）、感染性疾患（サイトメガルウイルス、インフルエンザウイルス、ヘルペスウイルス等のウイルス感染症、リケッチア感染症、細菌感染症、性感染症、カリニ肺炎、ヘリコバクターピロリ感染症、全身性真菌感染症、結核、侵

襲性ブドウ球菌感染症、急性ウイルス脳炎、急性バクテリア髄膜炎、エイズ脳症、敗血症、セブシス、重症セブシス、敗血症性ショック、内毒素性ショック、トキシンショック症候群、など）、癌およびそれに伴う悪液質、癌の転移（膀胱ガン、乳ガン、子宮けいガン、卵巣ガン、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、大腸ガン、直腸ガン、結腸ガン、多発性骨髄腫、悪性骨髄腫、前立腺ガン、肺ガン、胃ガン、ホジキン病、悪性黒色腫、悪性リンパ腫、など）、非ホジキン性リンパ腫、非小細胞肺癌、悪性黒色腫、神経変性疾患（アルツハイマー病、パーキンソン病、筋萎縮性側索硬化症（ALS）、ハンチントン舞踏病、糖尿病神経障害、クロイツフェルト・ヤコブ病、など）、精神疾患（うつ病、てんかん、アルコール依存症など）、精神分裂病、静脈機能不全、中枢神経障害（脳出血および脳梗塞等の障害およびその後遺症・合併症、頭部外傷、脊椎損傷、脳浮腫、知覚機能障害、知覚機能異常、自律神経機能障害、自律神経機能異常など）、中枢損傷（頭部外傷、脊椎損傷、むちうち症等）、血管性痴呆（多発梗塞性痴呆、ビンズワンガー病、など）、脳血管障害（無症候性脳血管障害、一過性脳虚血発作、脳卒中、脳血管性痴呆、高血圧性脳症、など）、脳血管障害の再発および後遺症（神経症候、精神症候、自覚症状、日常生活動作障害など）、脳血管痴呆症、脳血管閉塞後の中枢機能低下症、脳循環、腎循環自動調節能の障害または異常、脳血液関門の障害、不安症状、不安定狭心症等の急性冠動脈症候群、不快精神状態、健忘症、三叉神経痛、耳鼻咽喉疾患（メヌエル症候群、耳鳴り、味覚障害、めまい、平衡障害、嚥下障害など）、偏頭痛、慢性疼痛、皮膚疾患（ケロイド、血管腫、乾癬など）、閉塞性動脈硬化症、閉塞性血栓性血管炎、末梢動脈閉塞症、虚血後再灌流障害、レイノー病、バージャー病、心筋炎、心筋虚血、心筋梗塞、心筋梗塞後の心不全進行、心筋症、心肥大、急性心不全およびうつ血性を含む慢性心不全、狭心症、不整脈、頻脈、血圧日内変動異常、血液・血球成分の性状異常（血小板凝集能亢進、赤血球変形能の異常、白血球粘着能の亢進、血液粘度上昇、赤血球増加症、血管性紫斑病、自己免疫性溶血性貧血、播種性血管内凝固症候群、多発性骨髄症など）、アテローム性を含む動脈硬化症（動脈瘤、冠動脈硬化症、脳動脈硬化症、末梢動脈硬化症など）、バイパス手術後の血管再閉塞・再狭窄、インターベンション（経皮的冠動脈形成術、ステント留置、冠動脈内視鏡、血管内超音波、冠注血栓溶解療法など）後の血管肥厚または閉塞および臓器障害、血管作動性物質や血栓誘発物質（エンドセリン、トロンボキサンA<sub>2</sub>など）の産生および機能亢進、血管新生（粥状動脈硬化巣外膜の異常毛細血管網形成における異常な脈管形成を含む）、血栓症、脂肪沈着促進、眼疾患（緑内障、高眼圧症など）、高血圧症、高血圧性耳鳴り、透析低血圧、内皮細胞および臓器障害、内分泌疾患（アジソン病、クッ

シング症候群、褐色細胞腫、原発性アルドステロン症など）、腎炎、腎疾患（腎炎、糸球体腎炎、糸球体硬化症、腎不全、血栓性微小血管症、透析の合併症、放射線照射による腎症を含む臓器障害、糖尿病性腎症、など）、糖尿病性疾患（インスリン依存性糖尿病、糖尿病性合併症、糖尿病性網膜症、糖尿病性細小血管症、糖尿病性神経障害など）、耐糖能異常、肝臓疾患（慢性を含む肝炎、肝硬変など）、間質性肝疾患、慢性脾炎、門脈圧亢進症、肥満、男性不妊症、婦人科疾患（更年期障害、妊娠中毒、子宮内膜症、子宮筋腫、卵巣疾患、乳腺疾患、など）、浮腫、慢性疲労症候群、前立腺肥大症、ベーチェット病、ホジキン病、ラクネ梗塞、意識障害、乾癬、環境・職業性因子による疾患（放射線障害、紫外線・赤外線・レーザー光線による障害、高山病など）、間歇性跛行、などが挙げられる。

【0055】本発明の式(I)で表される化合物またはその塩を含有する医薬組成物は、対象疾患の種類により異なるが、他の薬剤と組み合わせ用いてもよい。該他の薬剤としては、たとえば、HDL増加薬〔スクワレン合成酵素阻害薬、CETP阻害薬、LPL活性化薬など〕、HIVの感染症の予防・治療剤〔ジドブジン（zidovudine）、ジダノシン（dicanosine）、ザルシタビン（zalcitabine）、ラミブジン（lamivudine）、スタブジン（stavudine）、アバカビル（abacavir）、アデフォビル（adefovir）、アデフォビル ジビボキシル（adefovir dipivoxil）、フォジブジン チドキシル（fozidovudine tidoxil）などの核酸系逆転写酵素阻害剤、ネビラピン（niraparitin）、デラビルジン（delavirdine）、エファビレンツ（efavirenz）、ロビリド（loviride）、イムノカル（immunocal）、オルチアラス（oltipraz）などの非核酸系逆転写酵素阻害剤、サキナビル（saquinavir）、リトナビル（ritonavir）、インジナビル（indinavir）、ネルフィナビル（nelfinavir）、アムプレナビル（amprenavir）、バリナビル（palinavir）、ラシナビル（lasinavir）、ロビナビル（lopinavir）などのプロテアーゼ阻害剤〕、NMG-C<sub>6</sub>A還元酵素阻害薬：セリバスタチン、アトロバスタチン、アラバスタチン、シンバスタチン、イタバスタチン、ロバスタチン、フルバスタチン、(+)-3R, 5S-7-[4-(4-フルオロフェニル)-6-イソプロピル-2-(N-メチル-N-メタンスルホニルアミノ)ピリミジン-5-イル]-3, 5-ジヒドロキシ-6(E)-ヘプテン酸など、アトピー性皮膚炎治療薬〔クロモグリク酸ナトリウムなど〕、アレルギー性鼻炎治療薬〔クロモグリク酸ナトリウム、マレイン酸クロルフェニラミン、酒石酸アリメマジン、フマル酸クレマスチン、塩酸ホモクロルシクリジン、テルフェナジン、メキタジンなど〕、イミベネム・シラスタチンナトリウム、エンドキシリン拮抗薬あるいは抗体、オキシドスクアレニン-ラノステロールサイクラーゼ〔例えばデカリン誘導体、アザ

デカリン誘導体およびインダン誘導体]、カルシウム拮抗薬(ジルチアゼム等)、グリセロール、コリンエステラーゼ阻害剤(例、アリセプト(ドネペジル)等)、コレステロール吸収を抑制する化合物[例、シトステロールやネオマイシン等]、コレステロール生合成を阻害する化合物[例、ロバスタチン、シンバスタチン、アラバスタチン等のHMG-COA還元酵素阻害薬]、シクロオキシゲナーゼ抑制剤[(Cox-I, Cox-II抑制剤)例えば、セレコキシブ、ロフェコキシブ、アスピリン等のサリチル酸誘導体、ジクロフェナック、インドメタシン、ロキソプロフェン等]、シグナル伝達阻害薬、スクアレンエポキシダーゼ阻害薬[例、NB-598および類縁化合物等]、ステロイド薬[デキサメタゾン、ヘキサメトロール、メチマゾール、ベタメタゾン、トリアムシノロン、トリアムシノロンアセトニド、フルオシノニド、フルオシノロンアセトニド、アレドニゾロン、メチルアレドニゾロン、酢酸コルチゾン、ヒドロコルチゾン、フルオロメトロン、プロビオン酸ベクロメタゾン、エストリオールなど]、ダイアセリン、ニコチン酸、その誘導体および類縁体[例、アシビモックスおよびプロアコール]、ニセログリン、ネフローゼ症候群治療薬:アレドニゾロン(アレドニン)、コハク酸アレドニゾロンナトリウム(アレドニン)、コハク酸メチルアレドニゾロンナトリウム(ソル・メドロール)、ベタメタゾン(リンデロン)、ジビリダモール(ベルサンチン)、塩酸ジラゼブ(コメリアン)、チクロピジン、クロピドグレル、FXa阻害剤等の抗血小板薬ならびに抗凝固薬、バルビタール系抗痙攣薬あるいは麻酔薬(フェノバルビタール、メホバルビタール、メタルビタール等)、パーキンソン病治療薬(例、L-ドーパ薬)、ヒスタミン受容体遮断薬(シメチジン、ファモチジン等)、ヒダントイン系抗痙攣薬(フェニトイン、メフェニトイン、エトトイン等)、ピロキシカム、フィブレート類[例、クロフィブレート、ベンザフィブレート、ジェムフィプロジル等]、プロスタグランジン類、メグストロール酢酸、胃・十二指腸潰瘍治療薬治療薬:制酸剤[例、ヒスタミンH<sub>2</sub>拮抗薬(シメチジン等)、プロトンポンプ阻害薬(ランソプラゾール等)など]、炎症性メディエーター作用抑制薬、冠血管拡張薬:ニフェジピン、ジルチアゼム、ニコラジル、亜硝酸剤など、感染症治療薬:[例、抗生物質製剤(塩酸セファチアム、塩酸セフォゾラン、アンピシリンなど)、化学療法剤(サルファ剤、合成抗菌剤、抗ウイルス剤など)、生物学的製剤(ワクチン類、免疫グロブリンなどの血液製剤類)など]など、肝臓疾患治療薬:グリチルリチン製剤[例、強力ミノファーゲン等]、肝水解毒、SH化合物[例、グルタチオン等]、特殊アミノ酸製剤[例、アミノレバン等]、リン脂質[例、ポリエンホスファチジルコリン等]、ビタミン類[例、ビタミンB<sub>1</sub>、B<sub>2</sub>、B<sub>6</sub>、B<sub>12</sub>、C等]、副腎皮質ホルモン[例、デキサメ

タゾン、ベタメタゾン等]、インターフェロン[例、インターフェロン $\alpha$ 、 $\beta$ 等]、肝生脳症治療薬[例、ラクツロース等]、食道、胃静脈瘤破裂時に用いられる止血剤[例、バソプレッシン、ソマトスタチン等]など、関節炎治療薬、筋弛緩薬[アリジノール、ツボクラリン、バンクロニウム、塩酸トルペリゾン、カルバミン酸クロルフェネシン、バクロフェン、クロルメザノン、メフェネシン、クロゾキサゾン、エペリゾン、チザニジンなど]、血管拡張薬[オキシフェドリン、ジルチアゼム、トラゾリン、ヘキサベンジン、バメタン、クロニジン、メチルドパ、グアナベンズなど]、血管収縮薬[ドパミン、ドブタミン、デノバミンなど]、血小板凝集抑制剤(オザグレル等)、血栓形成予防・治療薬:血液凝固阻止薬[例、ヘパリンナトリウム、ヘパリンカルシウム、ワルファリンカルシウム(ワールファリン)、Xa阻害薬]、血栓溶解薬[例、tPA、ウロキナーゼ]、抗血小板薬[例、アスピリン、スルフィンピラゾン(アンツールン)、ジビリダモール(ベルサンチン)、チクロピジン(パナルジン)、シロスタゾール(プレタール)、GPIIb/IIIa拮抗薬(レオプロ)]、抗うつ薬[イミプラミン、クロミプラミン、ノキシアチリン、フェネルジン、塩酸アミトリプチリン、塩酸ノルトリプチリン、アモキサピン、塩酸ミアンセリン、塩酸マプロチリン、スルピリド、マレイン酸アルボキサミン、塩酸トラゾドンなど]、抗てんかん薬[ギャバペンチン、フェニトイン、エトサクシミド、アセタゾラミド、クロルジアゼボキシド、トリメタジオン、カルバマゼピン、フェノバルビタール、アリミドン、スルチアム、バルプロ酸ナトリウム、クロナゼパム、ジアゼパム、ニトラゼパムなど]、抗アレルギー薬[ジフェンヒドラミン、クロルフェニラミン、トリベレナミン、メトジラミン、クレミゾール、ジフェニルピラリン、メトキシフェナミン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レビリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アセラスチン、エビナスチン、塩酸オザグレル、アランルカスト水和物、セラトロダスト、フェキソフェナジン、エバスタチン、ブシラミン、オキサトミド、強力ネオミノファーゲンシー、トラネキサム酸、フマル酸ケトチフェンなど]、抗コリン剤(例えば、臭化イプラトロピウム、臭化フルトロピウム、臭化オキシトロピウムなど)、抗パーキンソン薬(ドーパミン、レボドパ等)、抗リウマチ薬、抗炎症剤(例えば、アスピリン、アセトアミノフェン、ジクロフェナクナトリウム、イブプロフェン、インドメタシン、ロキソプロフェンナトリウム、デキサメタゾンなど)、抗凝血薬および抗血小板薬[クエン酸ナトリウム、活性化プロテインC、組織因子経路阻害剤、アンチトロンビンIII、ダルテパリンナトリウム、アルガトロバン、ガベキサート、オザグレルナトリウム、イコサペント酸エチル、ベラプロストナトリウム、アルプロスタジル、

ペントキシフィリン、チソキナーゼ、ストレプトキナーゼ、ヘパリンなど]、抗凝固療法剤[ジビリダモール(ベルサンチン)、塩酸ジラゼブ(コメリアン)、チクロピジン、クロビドグレル、Xa阻害剤]、抗菌薬[①サルファ剤[スルファメチゾール、スルフィソキサゾール、スルファモノメトキシ、スルファメチゾール、サラゾスルファピリジン、スルファジアジン銀など]、②キノリン系抗菌薬[ナリジクス酸、ピペミド酸三水合物、エノキサシン、ノルフロキサシン、オフロキサシン、トシル酸トスフロキサシン、塩酸シプロフロキサシン、塩酸ロメフロキサシン、スバルフロキサシン、フレロキサシンなど]、③抗結核薬[イソニアジド、ウタンブトール(塩酸エタンブトール)、パラアミノサリチル酸(パラアミノサリチル酸カルシウム)、ピラジナミド、エチオナミド、プロチオナミド、リファンピシン、硫酸ストレプトマイシン、硫酸カナマイシン、サイクロセリンなど]、④抗抗酸菌薬[ジアフェニルスルホン、リファンピシリンなど]、⑤抗ウイルス薬[イドクスウリジン、アシクロビル、ビダラビン、ガンシクロビルなど]、⑥抗HIV薬[ジドブジン、ジダノシン、ザルシタビン、硫酸インジナビルエタノール付加物、リトナビルなど]、⑦抗スピロヘータ薬、⑧抗生物質[塩酸テトラサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、ゲンタマイシン、ジベカシン、カネンドマイシン、リビドマイシン、トブラマイシン、アミカシン、フラジオマイシン、シソマイシン、テトラサイクリン、オキシテトラサイクリン、ロリテトラサイクリン、ドキシサイクリン、アンピシリン、ピペラシリン、チカルシリン、セファロチン、セファピリン、セファロリジン、セファクロル、セファレキシン、セフロキサジン、セファドロキシル、セファマンドール、セフォチアム、セフロキシム、セフォチアム、セフォチアムヘキセチル、セフロキシムアキセチル、セフジニル、セフジトレンビボキシル、セフトジジム、セフピラミド、セフスロジン、セフメノキシム、セフボドキシムプロキセチル、セフピロム、セフォゾプラン、セフェピム、セフスロジン、セフメタゾール、セフミノクス、セフォキシチン、セファペラゾン、ラタモキセフ、フロモキセフ、セファゾリン、セフォタキシム、セフォペラゾン、セフチゾキシム、モキサラクタム、チエナマイシン、スルファゼシン、アズトレオナムまたはそれらの塩、グリセオフルビン、ランカシジン類[ジャーナル・オブ・アンチバイオティクス(J. Ant. ibiotics), 38, 877-885(1985)]など]セフィキシム、レボフロキサシン]、抗血栓剤(アルガトロバン等)、抗原虫薬[メトロニダゾール、チニダゾール、クエン酸ジエチルカルバマジン、塩酸キニーネ、硫酸キニーネなど]、抗腫瘍薬[6-O-(N-クロロアセチルカルバモイル)フマギロール、プレオマイシン、メトトレキサート、アクチノマイシンD、マイトマイシンC、ダウノルビシン、アドリアマイシン、ネオ

カルチノスタチン、シトシンアラビノシド、フルオロウラシル、テトラヒドロフリル-5-フルオロウラシル、ビシバニール、レンチナン、レバミゾール、ベスタチン、アジメキソン、グリチルリチン、塩酸ドキシソルピシン、塩酸アクリルピシン、塩酸プレオマイシン、硫酸ベプロマイシン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンブラスチン、塩酸イリノテカン、シクロフォスファミド、メルファラン、ブスルファン、チオテパ、塩酸プロカルバジン、シスプラチン、アザチオプリン、メルカプトプリン、テガフル、カルモフル、シタラビン、メチルテストステロン、プロピオン酸テストステロン、エナント酸テストステロン、メピチオスタン、ホスフェストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸リユープリン、酢酸ブセレリンなど]、抗真菌薬[①ポリエチレン系抗生物質(例、アムホテリシンB、ナイスタチン、トリコマイシン)、②グリセオフルビン、ピロールニトリンなど、③シトシン代謝拮抗薬(例、フルシトシン、④イミダゾール誘導体(例、エコナゾール、クロトリマゾール、硝酸ミコナゾール、ビホナゾール、クロコナゾール)、⑤トリアゾール誘導体(例、フルコナゾール、イトラコナゾール、アゾール系化合物[2-[(1R, 2R)-2-(2, 4-ジフルオロフェニル)-2-ヒドロキシ-1-メチル-3-(1H-1, 2, 4-トリアゾール-1-イル)プロピル]-4-[4-(2, 2, 3, 3-テトラフルオロプロボキシ)フェニル]-3-(2H, 4H)-1, 2, 4-トリアゾロン]、⑥チオカルバミン酸誘導体(例、トリナフトール)、⑦エキノカンジン系誘導体(例、カスポファンギン、FK-463、V-エキノカンジン)など]、抗精神病薬[塩酸クロルプロマジン、プロクロルペラジン、トリフロペラジン、塩酸チオリダジン、マレイン酸ペルフェナジン、エナント酸フルフェナジン、マレイン酸プロクロルペラジン、マレイン酸レボメプロマジン、塩酸プロメタジン、ハロペリドール、プロムペリドール、スピペロン、レセルピン、塩酸クロルカプラミン、スルピリド、ゾテピンなど]、抗潰瘍薬[メタクロプロミド、塩酸ヒスチジン、ランソプラゾール、メトクロプラミド、ビレンゼピン、シメチジン、ラニチジン、ファモチジン、ウロガストリン、オキセサゼイン、プログルミド、オメプラゾール、スクラルファート、スルピリド、セトラキサート、ゲファルナート、アルジオキサ、テブレノン、プロスタグランジンなど]、抗糖尿病用剤(例えば、ビオグリタゾン、ナフグリニド、ボグリボース、アカルボースなど)、抗肥満薬(マジンドールなど)、抗リウマチ薬など、抗不安薬[ジアゼパム、ロラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼボキシド、メダゼパム、オキサゾラム、クロキサゾラム、クロチアゼパム、プロマゼパム、エチゾラム、フルジアゼパム、ヒドロキシジンなど]、抗不整脈薬: ジソピラミド、リドカイン、硫酸キニジン、酢酸フレカイニド、塩酸メキシレチン、塩酸アミオダロン、およびβ遮

断薬、Ca拮抗薬など、抗喘息薬〔塩酸イソプレナリン、硫酸サルブタモール、塩酸プロカテロール、硫酸テルブタリン、塩酸トリメトキシノール、塩酸ソロブテロール、硫酸オルシプレナリン、臭化水素酸フェノテロール、塩酸エフェドリン、臭化イプロトロピウム、臭化オキシトロピウム、臭化フルトロピウム、テオフィリン、アミノフィリン、クロモグリク酸ナトリウム、トラニラスト、レビリナスト、アンレキサノクス、イブジラスト、ケトチフェン、テルフェナジン、メキタジン、アゼラスチン、エビナスチン、塩酸オザグレル、アランルカスト水和物、セラトロダスト、デキサメタゾン、アレドニゾロン、ヒドロコルチゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロピオン酸フルチカゾン、プロピオン酸ベクロメタゾン、プロカテロール、など〕、甲状腺機能低下症治療薬〔乾燥甲状腺（チレオイド）、レボチロキシナトリウム（チラージンS）、リオチロニンナトリウム（サイロニン、チロニン）〕、ネフローゼ症候群治療薬：アレドニゾロン（アレドニン）、コハク酸アレドニゾロンナトリウム（アレドニン）、コハク酸メチルアレドニゾロンナトリウム（ソル・メドロール）、ベタメタゾン（リンデロン）〕、高血圧治療薬〔①交感神経抑制薬〔 $\alpha$ 2刺激薬（例、クロニジン、グアナベンズ、グアンファシン、メチルドパなど）、神経節遮断薬（例、ヘキサメトニウム、トリメタファンなど）、シナプス前遮断剤（例、アルサーオキシロン、ジメチルアミノレセルビナート、レシナミン、レセルピン、シロシンゴピンなど）、ニューロン遮断薬（例、ベタニジン、グアナチジンなど）、 $\alpha$ 1遮断薬（例、ブナゾシン、ドキサゾシン、アラゾシン、テラゾシン、ウラビジルなど）、 $\beta$ 遮断薬（例、プロプラノロール、ナドロール、チモロール、ニアジロール、ブニトロロール、インデノロール、ペンブトロール、カルテオロール、カルベジロール、ビンドロール、アセブトロール、アテノロール、ビソプロロール、メトプロロール、ラベタロール、アモスラロール、アロチノロールなど）など〕、②血管拡張薬〔カルシウムチャンネル拮抗薬（例、マニジピン、ニカルジピン、ニルバジピン、ニソルジピン、ニトレンジピン、ベニジピン、アムロジピン、アラニジピンなど）、フタラジン誘導体（例、ブドララジン、カドララジン、エカラジン、ヒドララジン、トドララジンなど）など〕、③ACE阻害薬〔アラセプリル、カプトプリル、シラザプリル、デラプリル、エナラプリル、リジナプリル、テモカプリル、トランドラプリル、キナプリル、イミダプリル、ペナゼプリル、ベンリドプリルなど〕、④AII拮抗薬〔ロサルタン、カンデサルタン、バルサルタン、テルミサルタン、イルベサルタン、フォラサルタンなど〕、⑤利尿薬（例えば上記の利尿薬など）、高血圧治療薬：利尿薬〔例、フロセミド（ラシックス）、ブメタニド（ルネトン）、アゾセミド（ダイアート）〕、降圧薬〔例、ACE阻害薬、（マレイン酸エナ

ラプリル（レニベース）など〕およびCa拮抗薬（マニジピン、アムロジピンなど）、 $\alpha$ または $\beta$ 受容体遮断薬など〕、高脂血症治療薬〔HMG-CoA還元酵素阻害薬（例、フルバスタチン、セリバスタチン、アトルバスタチンなど）、フィブラート系薬剤（例、シンフィブラート、クロフィブラートアルミニウム、クリノフィブラート、フェノフィブラートなど）、陰イオン交換樹脂（例、コレステラミドなど）、ニコチン酸製剤（例、ニコモール、ニセリトロール、ニコチン酸トコフェロールなど）、多価不飽和脂肪酸誘導体（例、イコサベント酸エチル、ポリエンフォスファチジルコリン、メリナミドなど）、植物ステロール（例、ガンマーオリザノール、ソイステロールなど）、エラスターゼ、デキストラン硫酸ナトリウム、スクワレン合成酵素阻害薬、CETP阻害薬、2-クロロ-3〔4-（2-メチル-2-フェニルプロポキシ）フェニル〕プロピオン酸エチル〔ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・プレティン（Chem. Pharm. Bull.）, 38, 2792-2796（1990）〕など〕、骨疾患治療薬：カルシウム製剤（例、炭酸カルシウム等）、カルシトニン製剤、活性型ビタミンD<sub>3</sub>製剤（例、アルファカルシドール（アルファロールなど）、カルシトリオール（ロカルトロール）等）、性ホルモン類（例、エストロゲン、エストランジオール等）、ホルモン製剤〔例、結合型エストロゲン（プレマリン）など〕、イブリフラボン製剤（オステンなど）、ビタミンK<sub>2</sub>、ビタミンK<sub>2</sub>製剤〔例、メナテレノン（グラケ）など〕、ビスホスホン酸系製剤（エチドロネートなど）、プロスタグランジンE<sub>2</sub>、フッ素化合物（例、フッ化ナトリウム等）、骨形成タンパク（BMP）、線維芽細胞増殖因子（FGF）、血小板由来増殖因子（PDGF）、トランスフォーミング成長因子（TGF- $\beta$ ）、インスリン様成長因子-1および2（IGF-1、-2）、副甲状腺ホルモン（PTH）、ヨーロッパ出願公開EP-A1-376197号公報、EP-A1-460488号公報およびEP-A1-719782号公報記載の化合物（例、（2R, 4S）-（-）-N-〔4-（ジエトキシホスホリルメチル）フェニル〕-1, 2, 4, 5-テトラヒドロ-4-メチル-7, 8-メチレンジオキシー-5-オキソ-3-ベンゾチエピン-2-カルボキサミド等）など、脂溶性ビタミン薬〔①ビタミンA類：ビタミンA<sub>1</sub>、ビタミンA<sub>2</sub>およびパルミチン酸レチノール、②ビタミンD類：ビタミンD<sub>1</sub>、D<sub>2</sub>、D<sub>3</sub>、D<sub>4</sub>およびD<sub>5</sub>、③ビタミンE類： $\alpha$ -トコフェロール、 $\beta$ -トコフェロール、 $\gamma$ -トコフェロール、 $\delta$ -トコフェロール、ニコチン酸d1- $\alpha$ -トコフェロール、④ビタミンK類：ビタミンK<sub>1</sub>、K<sub>2</sub>、K<sub>3</sub>およびK<sub>4</sub>、⑤葉酸（ビタミンM）など〕、ビタミン誘導体〔ビタミンの各種誘導体、例えば、5, 6-トランス-コレカルシフェロール、2, 5-ヒドロキシコレカルシフェロール、1- $\alpha$ -ヒドロキシコレカ



ルシフェロールなどのビタミンD<sub>3</sub>誘導体、5, 6-トランス-エルゴカルシフェロール等のビタミンD<sub>2</sub>誘導体など]、疾患修飾性抗リウマチ薬および免疫抑制薬 [例えば、メソトレキセイト、レフルノミド、アログラフ、スルファサラジン、D-ペニシラミン、経口金剤]、昇圧薬 [ドパミン、ドブタミン、デノバミン、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、G-ストロファンチンなど]、心筋保護薬：心臓ATP-K用開口薬、Na-H交換阻害薬、エンドセリン拮抗薬、ウロテンシン拮抗薬など、心不全治療薬 [強心薬 (例、ジギトキシン、ジゴキシン、メチルジゴキシン、ラナトシドC、アロスシラリジンなど)、 $\alpha$ 、 $\beta$ 刺激薬 (例、エピネフリン、ノルエピネフリン、イソプロテレノール、ドパミン、ドカルバミン、ドブタミン、デノバミンなど)、ホスホジエステラーゼ阻害薬 (例、アムリノン、ミルリノン、塩酸オルアリノンなど) カルシウムチャンネル感受性増強薬 (例、ピモベンタンなど)、硝酸薬 (例、ニトログリセリン、硝酸イソソルビドなど)、ACE阻害薬 (例えば上記のACE阻害薬など)、利尿薬 (例えば上記の利尿薬など)、カルペリチド、ユビデカレノン、ベスナリノン、アミノフィリンなど]、神経栄養因子、腎不全、腎症治療薬、生物製剤 [例えば、モノクローナル抗体 (例、抗TNF- $\alpha$ 抗体、抗IL-12抗体、抗IL-6抗体、抗ICAM-1抗体、抗CD4抗体等)、可溶性レセプター (例、可溶性TNF- $\alpha$ レセプター等)、タンパク性リガンド (IL-1リセプターアンタゴニスト等)]、胆汁酸結合樹脂 [例、コレステラミン、コレステボール等]、胆道疾患治療薬：催胆薬 [例、デヒドロコール酸等]、排胆剤 [例、硫酸マグネシウム等] など、中枢神経系作用薬：抗不安薬、催眠鎮静薬、麻酔薬、鎮けい薬、自律神経薬、抗パーキンソン薬およびその他の精神神経用薬など、鎮咳・去たん薬 [塩酸エフェドリン、塩酸ノスカピン、リン酸コデイン、リン酸ジヒドロコデイン、塩酸イソプロテレノール、塩酸エフェドリン、塩酸メチルエフェドリン、アロクラマイド、クロフェラノール、ピコペリダミン、クロベラスチン、プロトキロール、イソプロテレノール、サルブタモール、テルブタリン、オキシメテバノール、塩酸モルヒネ、臭化水素酸デキストロメトर्फアン、塩酸オキシコドン、リン酸ジメモルファン、ヒベンズ酸チベピジン、クエン酸ベントキシベリン、塩酸クロフェダノール、ベンゾナテート、グアイフェネシン、塩酸ブロムヘキシシン、塩酸アンブロキソール、アセチルシステイン、塩酸エチルシステイン、カルボシステインなど]、鎮静薬 [塩酸クロルプロマジン、硫酸アトロピン、フェノバルビタール、バルビタール、アモバルビタール、ペントバルビタール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ニトラゼパム、エスタゾラム、フルラザパム、ハロキサゾラム、トリアゾラム、フルニトラゼパム、ブロムワレリル尿素、抱水クロ

ラール、トリクロホスナトリウムなど]、鎮痛剤および消炎剤 [例えば、中枢性鎮痛剤 (例、モルフィン、コデイン、ペンタゾシン等)、ステロイド剤 (例、プレドニゾロン、デキサメタゾン、ベタメタゾン等)、消炎酵素剤 (例、プロメライン、リゾチーム、プロクターゼ等)]、糖尿病治療薬 [スルホニル尿素剤 (例、トルブタミド、クロルプロバミド、グリクロピラミド、アセトヘキサミド、トラザミド、グリベンクラミド、グリブゾールなど)、ビッグアニド剤 (例、塩酸メトホルミン、塩酸アホルミンなど)、 $\alpha$ -グルコシダーゼ阻害薬 (例、ボグリボース、アカルボースなど)、インスリン抵抗性改善薬 (例、ピオグリタゾン、トログリタゾンなど)、インスリン、グルカゴン、糖尿病性合併症治療薬 (例、エパルレスタット、チオクト酸など)、アクトス、ロジグリタゾン、キネダック、ベンフィル、ヒューマリン、オイグルコン、グリミクロン、ダオニール、ノボリン、モノタード、インシュリン類、グルコバイ、ジメリン、ラスチノン、バシルコン、デアメルンS、イシジン酸など]、脳機能賦活薬 (例、イデベノン、ビンボセチン等)、泌尿器・男性性器疾患治療薬：[例、前立腺肥大症治療薬 (塩酸タムスロシン、塩酸アラゾシン、酢酸クロムマジノンなど)、前立腺がん治療薬 (酢酸リュープロレリン、酢酸ゴセレリン、酢酸クロルマジノンなど)] など、非ステロイド性抗炎症薬 [アセトアミノフェン、フェナセチン、エテンザミド、スルピリン、アンチピリン、ミグレン、アスピリン、メフェナム酸、フルフェナム酸、ジクロフェナックナトリウム、ロキソプロフェンナトリウム、フェニルブタゾン、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキサプロジン、フルルビプロフェン、フェンブフェン、ブラノプロフェン、フロクタフェニン、エビリゾール、塩酸チアラミド、ザルトプロフェン、メシル酸ガベキサート、メシル酸カモスタット、ウリナスタチン、コルヒチン、プロベネジド、スルフィンピラゾン、ベンズプロマロン、アロプリノール、金チオリンゴ酸ナトリウム、ヒアルロン酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、塩酸モルヒネ、サリチル酸、アトロピン、スコボラミン、モルヒネ、ベチジン、レボルファイノール、ケトプロフェン、ナプロキセン、オキシモルフォンまたはその塩など]、頻尿・尿失禁治療薬 [塩酸フラボキサートなど]、不安定ブラグ安定化薬 [MMP阻害薬、キマーゼ阻害薬など]、不整脈治療薬 [ナトリウムチャンネル遮断薬 (例、キニジン、プロカイナミド、ジソピラミド、アジマリン、シベンアリリン、リドカイン、ジフェニルヒダントイン、メキシレチン、プロパフェノン、フレカイニド、ビルジカイニド、フェニトインなど)、 $\beta$ 遮断薬 (例、プロプラノロール、アルブテロール、アフエテロール、オクスアプレノロール、アテノール、アセブテロール、メトプロロール、ビソプロロール、ビンドロール、カルテオロール、

アロチロールなど)、カリウムチャンネル遮断薬(例、アミオダロンなど)、カルシウムチャンネル遮断薬(例、ベラパミル、ジルチアゼムなど)など]、婦人科疾患治療薬:[例、更年期障害治療薬(結合型エストロゲン、エストラジオール、エナント酸テストステロン、吉草酸エストラジオールなど)、乳癌治療薬(クエン酸タモキシフェンなど)、子宮内膜症・子宮筋腫治療薬(酢酸リュープロレリン、ダナゾールなど)]など、麻酔薬[a. 局所麻酔薬[塩酸コカイン、塩酸プロカイン、リドカイン、塩酸ジブカイン、塩酸テトラカイン、塩酸メヒバカイン、塩酸プロピバカイン、塩酸オキシプロカイン、アミノ安息香酸エチル、オキセサゼイン]など]、b. 全身麻酔薬[①吸入麻酔薬(例、エーテル、ハロタン、亜酸化窒素、インフルラン、エンフルラン)、②静脈麻酔薬(例、塩酸ケタミン、ドロペリドール、チオペンタールナトリウム、チアミラールナトリウム、ペントバルビタール)など]、麻酔拮抗薬[レバロルファン、ナロルフィン、ナロキソンまたはその塩など]、慢性心不全治療薬: 強心薬[例、強心配糖体(ジゴキシンなど)、β受容体刺激薬(デノバミンおよびドブタミンなどのカテコラミン製剤)およびPDE阻害薬など]、利尿薬[例、フロセミド(ラシックス)、スピロノラクトン(アルダクトン)、ブメタミド(ルネトン)、アゾセミド(ダイアート)など]、ACE阻害薬、[例、マレイン酸エナラプリル(レニベース)など]、Ca拮抗薬[例、アムロジピン、マニジピンなど]およびβ受容体遮断薬など、免疫調節薬[シクロスポリン、タクロリムス、グスベリムス、アザチオプリン、抗リンパ血清、乾燥スルホ化免疫グロブリン、エリスロポイエチン、コロニー刺激因子、インターロイキン、インターフェロンなど]、利尿薬[サイアザイド系利尿薬(ベンチルヒドロクロロチアジド、シクロベンチアジド、エチアジド、ヒドロクロロチアジド、ヒドロフルメチアジド、メチクロロチアジド、ベンフルチアジド、ポリチアジド、トリクロルメチアジドなど)、ループ利尿薬(クロルタリドン、クロフェナミド、インダパミド、メフルジド、メチクラン、ソトラゾン、トリパミド、キネタゾン、メトラゾン、フロセミド、メフルシドなど)、カリウム保持性利尿薬(スピロノラクトン、トリウムテレンなど)]、勃起不全薬(バイアグラ、アボモルフィンなど)などが挙げられる。

【0056】これらの薬物は、別々にあるいは同時に、薬理的に許容されうる担体、賦形剤、結合剤、希釈剤などと混合して製剤化し、経口的にまたは非経口的に投与することができる。薬物を別々に製剤化する場合、別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与することができるが、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与してもよい。別々に製剤化したものを使用時に希釈剤などを用いて混合して投与するためのキット製

品(例えば、粉末状の個々の薬物を含有するアンプルと2種以上の薬物を使用時に混合して溶解するための希釈剤などを含有する注射用キットなど)、別々に製剤化した個々の製剤を、同時に、あるいは時間差をおいて別々に、同一対象に投与するためのキット製品(例えば、個々の薬物を含有する錠剤を同一または別々の袋に入れ、必要に応じ、薬物を投与する時間の記載欄を設けた、2種以上の錠剤を同時にあるいは時間差をおいて別々に投与するための錠剤用キットなど)なども本発明の医薬組成物に含まれる。

【0057】本発明の医薬組成物の投与量は、投与対象、投与対象の年齢および体重、症状、投与時間、投与方法、剤型などのより、適宜選択することができる。ある特定の患者の投与量は、年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、患者のその時に治療を行なっている病状の程度に応じ、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。上記医薬組成物をAIDS予防治療剤およびAIDSの病態進行抑制剤として用いる場合の投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合、成人(体重50kg)1人当たり活性成分[式(I)で表される化合物]として、約5から1000mg、好ましくは約10から600mgであり、さらに好ましくは約10~300mgであり、とりわけ好ましくは約15~150mgであり、1日当たり1回または2から3回にわけて投与される。上記医薬組成物を心臓、腎臓、肝臓、骨髄などの臓器を移植する場合の移植片対宿主病および/または拒絶反応の予防・治療剤として用いる場合は、移植の3日前から投与され、移植後においても連続的に投与される。本発明の医薬組成物の1日あたりの投与量は、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人(体重50kg)1人当たり活性成分[式(I)で表される化合物]として、約5から1000mg、好ましくは約10から600mgであり、さらに好ましくは約10~300mgであり、とりわけ好ましくは約15~150mgであり、1日当たり1回または2から3回にわけて投与される。また、この場合、他の臓器移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の抑制剤と組み合わせて用いてもよい。上記式(I)で表される化合物またはその塩と組み合わせて用いられる、臓器移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の抑制剤の具体的な例としては、シクロスポリン、タクロリムス、ラバマイシン、ステロイド、アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチル、ミゾリビンなどが挙げられる。これらの薬剤を組み合わせて用いる場合には、1つの薬剤がその他の薬剤の代謝に影響を及ぼすときには、各薬剤の投与量は適宜調整されるが、一般的には、各薬剤の単剤投与の時の投与量が用いられる。上記式(I)で表される化合物またはその塩を臓器移植時における移植片対宿主病および/または拒絶反応の抑制剤以外

の対象疾患に用いる場合の1日当たりの投与量は、対象疾患の種類、患者の状態や体重、投与の方法により異なるが、経口投与の場合成人（体重50kg）1人当たり活性成分〔式〔I〕で表される化合物〕として約5から1000mg、好ましくは約10から600mgであり、さらに好ましくは約10～300mgであり、とりわけ好ましくは約15～150mgであり、1日当たり1を1回または2から3回にわけて投与する。また、他の薬剤とを組み合わせる用いる場合、他の薬剤の投与量は、例えば通常の投与量の約1/200ないし1/2以上、約2ないし3倍以下の範囲で適宜選択される。さらに、2種またはそれ以上の薬剤を組み合わせる用いる場合に、ある1つの薬剤がその他の薬剤の代謝に影響を及ぼすときには、各薬剤の投与量は適宜調整されるが、一般的には、各薬剤の単剤投与の時の投与量が用いられる。

【0058】また、上記式〔I〕で表される化合物またはその塩は、輸血用血液や血液製剤に含有もしくは組み合わせる用いることもできる。輸血用血液または血液製剤は通常複数の人から取り出した血液を混合して製造されるが、その中には、HIVウィルスに感染している細胞と感染していない細胞が混在している場合があり、この場合、感染していない細胞に感染する恐れがある。本発明の式〔I〕で示される化合物を配合しておけばこれらのウィルスの感染および増殖を防止または抑制することができる。特に血液製剤を保存する際に式〔I〕で示される化合物を配合しておくことはウィルスの感染および増殖を防止または抑制するために有効である。また、HIVウィルスが混入している輸血用血液または血液製剤を投与した場合、その中に式〔I〕で示される化合物を配合しておくことにより、輸血用血液または血液製剤の投与を受けた人の体内でHIVが感染および増殖することを防止できる。例えば、輸血時および血液製剤使用時におけるHIV感染症の予防として成人（体重約60kg）に経口投与する場合、通常1回量としてCCR拮抗薬として約0.02ないし50mg/kg、好ましくは0.05ないし30mg/kg、さらに好ましくは0.1ないし10mg/kg程度であり、これらの服用量を1日約1ないし約3回程度投与するのが望ましい。当然ながら、これらの用量範囲は1日投与量を分割するために必要な単位ベースで調節できるが、上記のように用量は疾患の性質および程度、患者の年齢、体重、一般的健康状態、性別、食事、投与時間、投与方法、排泄速度、それらあるいはその他の要因を考慮して決められる。この場合の投与方法も適宜選択することができ、輸血前または血液製剤使用前に輸血する血液または血液製剤に上記本発明のHIV感染症予防剤を直接加えてもよい。その際には直前ないし24時間前、好ましくは直前ないし12時間前、さらに好ましくは直前ないし6時間前に混合するのが望ましい。輸血時または血液製剤使用時に輸血する血液または血液製剤とは別に本発明のHIV感染症予

防剤を投与する場合には輸血または血液製剤使用1時間前ないし同時に投与するのが望ましく、さらに好ましくは1日1ないし3回4週間投与を続けるのが望ましい。

【0059】さらに、式〔I〕で表される化合物またはその塩は、逆転写酵素阻害剤および/またはプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせる用いる場合、逆転写酵素阻害剤またはプロテアーゼ阻害剤の投与量は、例えば、通常の投与量の約1/200ないし1/2以上、約2ないし3倍以下の範囲で適宜選択される。代表的な逆転写酵素阻害剤およびプロテアーゼ阻害剤の通常の投与量は例えば以下に示すとおりである。

ジドブジン：100mg

ジダノシン：125～200mg

ザルシタビン：0.75mg

ラミブジン：150mg

スタブジン：30～40mg

サキナビル：600mg

リトナビル：600mg

インジナビル：800mg

ネルフィナビル：750mg

また、式〔I〕で表される化合物またはその塩と逆転写酵素阻害剤および/またはプロテアーゼ阻害剤とを組み合わせる用いる場合の具体的な実施態様を以下に示す。

①成人（体重50kg）1人当たり、式〔I〕で表される化合物またはその塩約10～300mgを、ジドブジン約50～200mgと併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また12時間以内の時間差をおいて投与してもよい。

②成人（体重50kg）1人当たり、式〔I〕で表される化合物またはその塩約10～300mgを、サキナビル約300～1200mgと併用の形態で、同一対象に投与する。個々の薬物は、それぞれ同時に投与してもよく、また12時間以内の時間差をおいて投与してもよい。

【0060】

【実施例】以下に実施例、参考例、実験例および製剤例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例1（化合物1の製造）

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾオキソシン-5-カルボン酸（80mg）のTHF（10ml）溶液にDMFを一滴加えた後、塩化チオニル（0.02ml）を0℃において加えた。室温、窒素雰囲気下において30分攪拌した後、この混合物を4-[〔N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ〕メチル]アニリン（57mg）、トリエチルアミン（526mg）のテトラヒドロフラン（20ml）溶液に0℃において加えた。室温、窒素雰囲気下において1.5時間攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩

水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し(酢酸エチル)、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して無色の結晶として8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾオキシシン-5-カルボキサミド(化合物1、66mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.34-1.44 (2H, m), 1.57-1.77 (6H, m), 1.88 (2H, br), 2.21 (3H, s), 2.50-2.78 (3H, m), 3.37 (2H, dt, J=10.4, 3.2 Hz), 3.52-3.59 (m, 4H), 3.81 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.04 (2H, d, J=12.2 Hz), 4.16 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.36 (2H, t, J=4.8 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.29-7.36 (4H, m), 7.43-7.49 (3H, m), 7.56 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.66 (1H, s).

元素分析 C<sub>37</sub>H<sub>46</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub> Calcd. C, 74.22; H, 7.74; N, 4.68; Found. C, 74.05; H, 7.77; N, 4.66.

#### 【0061】実施例2(化合物2の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-アプロビル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸(180mg)のTHF(10ml)溶液にDMFを一滴滴加した後、塩化チオニル(0.04ml)を0℃において加えた。室温、窒素雰囲気下において30分攪拌した後、この混合物を4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン(118mg)、トリエチルアミン(1.08g)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に0℃において加えた。室温、窒素雰囲気下において1.5時間攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで分離精製し(酢酸エチル:メタノール=8:1)、黄色のアモルファスとして8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-アプロビル-N-[4-[[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド(化合物2、64mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.99 (3H, t, J=6.0 Hz), 1.30-1.85 (12H, m), 2.21 (3H, s), 2.50-2.70 (3H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.30-3.45 (2H, m), 3.50-3.60 (6H, m), 3.80 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.04 (2H, d, J=11.2 Hz), 4.14 (2H, t, J=7.0 Hz), 6.82 (1H, d, J=8.4 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.28-7.61 (10H, m).

#### 【0062】実施例3(化合物3の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-アプロビル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸(900mg)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液にDMFを1滴滴加した。次いで塩化チオニル(0.2ml)を加えた後窒素雰囲気下で1時間攪拌した。溶媒と過剰の塩化チオニルを減圧下で留去した後、THF(15ml)に溶かした。この溶液をS-(4-アミノフェニル)O-ベンジルカルボノチオエイト(534mg)、トリエチルアミン(1.4ml)のTHF(15ml)溶液に0℃、アルゴン雰囲気下において滴下した。滴下終了後室温に戻してアルゴン雰囲気下終夜攪拌した後、メタノール(30ml)を加えた。さらに1N水酸化ナトリウム水溶液(10.3ml)を加えて、アルゴン雰囲気下で30分攪拌した。次いで、5-クロロメチル-1-アプロビルイミダゾール塩酸塩(482mg)を加えてアルゴン雰囲気下で1.5時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で分離精製し黄色のアモルファスとして8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-アプロビル-N-[4-[[1-アプロビルイミダゾール-5-イル]メチル]スルファニル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド(化合物3、633mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.91-1.01 (9H, m), 1.36-1.43 (2H, m), 1.56-1.75 (6H, m), 1.80-1.90 (2H, m), 2.57-2.61 (2H, m), 3.16-3.22 (2H, m), 3.50-3.57 (4H, m), 3.80 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.92 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.99 (2H, s), 4.14 (2H, t, J=5.1 Hz), 6.70 (1H, s), 6.79 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.25-7.30 (3H, m), 7.37-7.44 (4H, m), 7.52-7.56 (3H, m), 7.82 (1H, s).

元素分析 C<sub>40</sub>H<sub>50</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>·0.25H<sub>2</sub>O Calcd. C, 71.55; H, 7.58; N, 8.34; Found. C, 71.26; H, 7.49; N, 8.37.

#### 【0063】実施例4(化合物4,5の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-アプロビル-N-[4-[[1-アプロビルイミダゾール-5-イル]メチル]スルファニル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド(570mg)のジクロロメタン(15ml)溶液に70%3-クロロ過安息香酸(316mg)のジクロロメタン(15ml)溶液を-78℃において滴下した。ドライアイス-アセトンバスを外した後、激しく攪拌しながらチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。室温に戻し30分攪拌した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を

減圧下で留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル）で分離精製しそれぞれ黄色のアモルファスとして8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-アロピル-N-[4-[[[1-アロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド（化合物4、392mg）および8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-アロピル-N-[4-[[[1-アロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフォニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド（化合物5、45mg）を得た。化合物4

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87-1.03 (9H, m), 1.34-1.49 (2H, m), 1.50-1.85 (8H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.52-3.58 (4H, m), 3.75-3.83 (4H, m), 4.02 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.08-4.17 (3H, m), 6.56 (1H, d,  $J=1.0$  Hz), 6.80 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.31-7.46 (7H, m), 7.55 (1H, s), 7.76 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.98 (1H, s). 元素分析  $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  Calcd. C, 70.35; H, 7.38; N, 8.20; Found. C, 70.03; H, 7.24; N, 8.13.

#### 化合物5

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90-1.03 (9H, m), 1.34-1.82 (10H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.52-3.59 (4H, m), 3.80 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 3.96 (2H, t,  $J=7.2$  Hz), 4.15 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 4.33 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.80 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.29-7.63 (8H, m), 7.77 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.09 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 68.30; H, 7.24; N, 7.96; Found. C, 68.12; H, 7.21; N, 7.92.

#### 【0064】実施例5（化合物6の製造）

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸（700mg）のテトラヒドロフラン（15ml）溶液にDMFを1滴加えた。次いで塩化チオニル（0.15ml）を加えた後窒素雰囲気下で1時間攪拌した。溶媒と過剰の塩化チオニルを減圧下で留去した後、THF（15ml）に溶かした。この溶液をS-(4-アミノフェニル) O-ベンジル カルボノチオエイト（402mg）、トリエチルアミン（1.1ml）のTHF（15ml）溶液に0℃、アルゴン雰囲気下において滴下した。滴下終了後室温に戻してアルゴン雰囲気下終夜攪拌した後、メタノール（30ml）を加えた。さらに1N水酸化ナトリウム水溶液（7.8ml）を加えて、アルゴン雰囲気下で30分攪拌した。次いで、5-(クロロメチル)-1-アロピル-1H-イミダゾール塩酸塩（333mg）を加えてア

ルゴン雰囲気下で1.5時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：1→酢酸エチル）で分離精製し黄色のアモルファスとして8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-アロピル-1H-イミダゾール-5-イル]メチル]スルファニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド（化合物6、846mg）を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89-1.01 (12H, m), 1.30-1.44 (2H, m), 1.50-1.70 (4H, m), 1.75-1.93 (2H, m), 2.05-2.25 (1H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 3.06 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 3.45-3.58 (4H, m), 3.80 (2H, t,  $J=5.0$  Hz), 3.93 (2H, t,  $J=7.4$  Hz), 3.99 (2H, s), 4.15 (2H, t,  $J=5.0$  Hz), 6.69 (1H, s), 6.85 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.26-7.56 (10H, m), 7.72 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  Calcd. C, 72.32; H, 7.70; N, 8.23; Found. C, 72.11; H, 7.99; N, 8.14.

#### 【0065】実施例6（化合物7、8の製造）

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-アロピル-1H-イミダゾール-5-イル]メチル]スルファニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド（400mg）のジクロロメタン（10ml）溶液に70%3-クロロ過安息香酸（217mg）のジクロロメタン（10ml）溶液を-78℃において滴下した。-15℃において1時間攪拌した後、ジメチルスルフィド（0.1ml）を加えた。室温に戻し30分攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル=1：4→酢酸エチル）で分離精製し、ヘキサン：酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-アロピル-1H-イミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド（化合物7、182mg）を、ヘキサン：酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-アロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフォニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド（化合物8、58mg）を得た。

#### 化合物7

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87-1.02 (12H, m), 1.30-1.80 (8H, m), 2.05-2.25 (1H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.08 (2H, d,  $J=7.6$  Hz), 3.52-3.59 (4H, m), 3.75-3.83 (4H, m), 4.02 (1H, d,  $J=14.4$  Hz), 4.08-4.18 (3H, m), 6.57 (1H, s), 6.85 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.28-7.85 (8H, m), 7.75 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.95 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 69.76; H, 7.57; N, 7.94; Found. C, 69.67; H, 7.63; N, 7.81.

#### 化合物 8

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91-1.01 (12H, m), 1.33-1.43 (2H, m), 1.45-1.65 (4H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.08 (2H, d,  $J=7.5$  Hz), 3.45-3.60 (4H, m), 3.81 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 3.96 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 4.15 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 4.33 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.85 (1H, d,  $J=9.3$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.30 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.39-7.62 (7H, m), 7.77 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.10 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 68.64; H, 7.38; N, 7.81; Found. C, 68.61; H, 7.51; N, 7.56.

#### 【0066】実施例 7 (化合物 9, 10 の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (317mg) を CHIRAKCEL OJ 50mmID  $\times$  500mmL (ヘキサン/エタノール) を用いて分割し、(-)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (142mg) (化合物 9)、(+)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (143mg) (化合物 10) を得た。

#### 化合物 9

$[\alpha]_D^{25}=-127.4^\circ$  (C=0.533%, エタノール溶液)。

#### 化合物 10

$[\alpha]_D^{25}=+121.0^\circ$  (C=0.437%, エタノール溶液)。

#### 【0067】実施例 8 (化合物 11, 12 の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾ

シン-5-カルボキサミド (165mg) を CHIRAKCEL OJ 50mmID  $\times$  500mmL (ヘキサン/エタノール) を用いて分割し、(-)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (74mg) (化合物 11)、(+)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (61mg) (化合物 12) を得た。

#### 化合物 11

$[\alpha]_D^{25}=-130.4^\circ$  (C=0.440%, エタノール溶液)。

#### 化合物 12

$[\alpha]_D^{25}=+127.5^\circ$  (C=0.467%, エタノール溶液)。

#### 【0068】実施例 9 (化合物 13 の製造)

(-)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (100mg) の酢酸エチル (4ml) 溶液にシュウ酸 (6.46mg) のエタノール (2ml) 溶液を加えた後減圧下で溶媒を留去した。酢酸エチル (5ml) を加えて再度溶媒を減圧下で留去した後、酢酸エチル (4ml) を加えて遮光下、終夜放置した。析出した結晶を濾取し、さらに酢酸エチル (5ml) で洗った後減圧下で乾燥させ、黄色の結晶として (-)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド・シュウ酸塩 (50mg) (化合物 13) を得た。

m.p. 139.5-141.5  $^\circ\text{C}$ 。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90-0.99 (12H, m), 1.32-1.45 (2H, m), 1.55-1.65 (4H, m), 1.73-1.83 (2H, m), 2.05-2.17 (1H, m), 2.55-2.61 (2H, m), 3.00-3.20 (2H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.74-3.81 (3H, m), 3.86-4.06 (2H, m), 4.14 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 4.25 (1H, d,  $J=14.7$  Hz), 6.61 (1H, s), 6.84 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.20 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.38-7.46 (4H, m), 7.63 (1H, s), 7.83 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 8.43 (1H, s), 8.80 (1H, s)。

元素分析  $\text{C}_{43}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  Calcd. C, 65.63; H, 6.92; N, 7.12; Found. C, 65.41; H, 7.11; N, 6.90。

$[\alpha]_D^{25}=-158.9^\circ$  (C=0.450%, エタノール溶液)。

#### 【0069】実施例 10 (化合物 14 の製造)

(-)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]



ル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド(100mg)の酢酸エチル(4ml)溶液にメタンスルホン酸(9.31 $\mu$ l)の酢酸エチル(2ml)溶液を激しく攪拌しながら滴下した後、遮光下、終夜攪拌した。析出した結晶を濾取し、さらに酢酸エチル(5ml)で洗った後減圧下で乾燥させた。得られた結晶を2-ブタノン(4ml)から再結晶して黄色の結晶として(-)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩(88.4mg)(化合物14)を得た。

m.p. 145.5-147.5 $^{\circ}$ C.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  0.82-0.97 (12H, m), 1.29-1.39 (2H, m), 1.40-1.55 (4H, m), 1.65-1.85 (2H, m), 2.00-2.25 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.38-2.60 (2H, m), 3.10 (2H, d, J=7.8 Hz), 3.30-3.60 (4H, m), 3.70 (2H, t, J=4.8 Hz), 3.98 (2H, t, J=6.6 Hz), 4.10 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.34 (1H, d, J=15.0 Hz), 4.68 (1H, d, J=15.0 Hz), 6.87 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.99 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.16 (1H, s), 7.42-7.60 (8H, m), 7.93 (2H, d, J=8.7 Hz), 9.05 (1H, s), 10.18 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{42}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2$  Calcd. C, 63.61; H, 7.12; N, 7.06; Found. C, 63.21; H, 7.10; N, 6.96.

$[\alpha]_D^{25} = -191.9^{\circ}$  (C=0.512%, エタノール溶液).

#### 【0070】実施例11 (化合物15の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸(500mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にDMFを1滴加えた。次いで塩化チオニル(0.105ml)を加えた後窒素雰囲気下で1時間攪拌した。溶媒と過剰の塩化チオニルを減圧下で留去した後、THF(15ml)に溶かした。この溶液をS-(4-アミノフェニル) O-ベンジルカルボノチオエイト(287mg)、トリエチルアミン(0.77ml)のTHF(15ml)溶液に0 $^{\circ}$ C、アルゴン雰囲気下において滴下した。滴下終了後室温に戻してアルゴン雰囲気下終夜攪拌した後、メタノール(30ml)を加えた。さらに1N水酸化ナトリウム水溶液(5.53ml)を加えて、アルゴン雰囲気下で30分攪拌した。次いで、2-クロロメチル-1-プロピルイミダゾール塩酸塩(238mg)を加えてアルゴン雰囲気下で1.5時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去した後、塩基性シ

リカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で分離精製し黄色のアモルファスとして8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-2-イル]メチル]スルファニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド(460mg)(化合物15)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91-1.00 (12H, m), 1.33-1.46 (2H, m), 1.50-1.70 (4H, m), 1.73-1.85 (2H, m), 2.16-2.23 (1H, m), 2.55-2.59 (2H, m), 3.06 (2H, d, J=7.5 Hz), 3.46-3.53 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.79-3.87 (4H, m), 4.11-4.17 (4H, m), 6.83-6.86 (2H, m), 6.92-6.98 (3H, m), 7.32-7.55 (9H, m), 7.81 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_5\text{S} \cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 71.37; H, 7.74; N, 8.12; Found. C, 71.41; H, 7.74; N, 8.15.

#### 【0071】実施例12 (化合物16の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-2-イル]メチル]スルファニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド(400mg)のジクロロメタン(10ml)溶液に70%3-クロロ過安息香酸(217mg)のジクロロメタン(10ml)溶液を-78 $^{\circ}$ Cにおいて滴下した。そのまま1時間攪拌した後、ジメチルスルフィド(0.1ml)を加えた。室温に戻し30分攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4 $\rightarrow$ 酢酸エチル)で分離精製し、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-2-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド(245mg)(化合物16)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85-1.02 (12H, m), 1.34-1.74 (8H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.55-2.67 (2H, m), 3.07 (2H, d, J=7.0 Hz), 3.47-3.58 (4H, m), 3.68-3.83 (4H, m), 4.07-4.18 (3H, m), 4.27 (1H, d, J=13.2 Hz), 6.83-7.01 (5H, m), 7.37-7.51 (7H, m), 7.74 (2H, d, J=8.8Hz), 7.95 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_5\text{S}$  Calcd. C, 70.66; H, 7.52; N, 8.04; Found. C, 70.60; H, 7.65; N, 8.18.

#### 【0072】実施例13 (化合物17, 18の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-

イソブチル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-2-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (200 mg) をCHIRAKPAK AD 50mmID×500mmL (ヘキサン/イソプロパノール) を用いて分割し、(+)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-2-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (84 mg) (化合物17)、(-)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-2-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (81 mg) (化合物18) を得た。

化合物17

$[\alpha]_D^{25} = +87.9^\circ$  (C=0.404%, エタノール溶液)。

化合物18

$[\alpha]_D^{25} = -87.6^\circ$  (C=0.435%, エタノール溶液)。

【0073】実施例14 (化合物19の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸 (500 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にDMFを1滴加えた。次いで塩化チオニル (0.108 ml) を加えた後窒素雰囲気下で1時間攪拌した。溶媒と過剰の塩化チオニルを減圧下で留去した後、THF (15 ml) に溶かした。この溶液をS-(4-アミノフェニル) O-ベンジル カルボノチオエイト (296 mg)、トリエチルアミン (0.8 ml) のTHF (15 ml) 溶液に0℃、アルゴン雰囲気下において滴下した。滴下終了後室温に戻してアルゴン雰囲気下終夜攪拌した後、メタノール (30 ml) を加えた。さらに1N水酸化ナトリウム水溶液 (5.7 ml) を加えて、アルゴン雰囲気下で30分攪拌した。次いで、2-クロロメチル-1-プロピルイミダゾール塩酸塩 (245 mg) を加えてアルゴン雰囲気下で1.5時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で分離精製し黄色のアモルファスとして8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-2-イル]メチル]スルファニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (481 mg) (化合物19) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90-1.02 (9H, m), 1.30-1.50 (2H, m), 1.55-1.90 (8H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.78-3.8

8 (4H, m), 4.10-4.18 (4H, m), 6.78 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.84 (1H, d, J=1.0 Hz), 6.92 (1H, d, J=1.0 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.31-7.56 (9H, m), 7.84 (1H, s)。

元素分析  $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_3\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 71.55; H, 7.58; N, 8.34; Found. C, 71.60; H, 7.82; N, 8.58。

【0074】実施例15 (化合物20の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-2-イル]メチル]スルファニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (430 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に70%3-クロロ過安息香酸 (238 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を-78℃において滴下した。そのまま1時間攪拌した後、ドライアイス-アセトンバスを外し激しく攪拌しながらチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。室温に戻して30分攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:4→酢酸エチル) で分離精製し、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-2-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (288 mg) (化合物20) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86-1.02 (9H, m), 1.30-1.80 (10H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.10-3.25 (2H, m), 3.45-3.60 (4H, m), 3.65-3.85 (4H, m), 4.08-4.17 (3H, m), 4.28 (1H, d, J=13.8 Hz), 6.80 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.88 (1H, d, J=1.5 Hz), 6.95-7.01 (3H, m), 7.38-7.45 (6H, m), 7.52 (1H, s), 7.74 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.90 (1H, s)。

元素分析  $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  Calcd. C, 70.35; H, 7.38; N, 8.20; Found. C, 70.12; H, 7.45; N, 8.28。

【0075】実施例16 (化合物21, 22の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-2-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (220 mg) をCHIRAKPAK AD 50mmID×500mmL (ヘキサン/エタノール) を用いて分割し、(+)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-2-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾ



シン-5-カルボキサミド (107 mg) (化合物 21)、(-)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-2-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (105 mg) (化合物 22) を得た。

#### 化合物 21

$[\alpha]_D^{25} = +90.7^\circ$  (C=0.450%, エタノール溶液)。

#### 化合物 22

$[\alpha]_D^{25} = -85.1^\circ$  (C=0.407%, エタノール溶液)。

#### 【0076】実施例 17 (化合物 23 の製造)

(-)-4-( ( (1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩・一水和物 (770 mg) を酢酸エチル (5 ml)、1N塩酸 (3.92 ml) に溶解した後分液した。水層に 25%炭酸カリウム水溶液 (3.92 ml) を加えた後 2-プロパノール-酢酸エチル (1:4) で 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し (-)-4-( ( (1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリンを得た。次に 8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-(2-メチル-2-プロペン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸 (400 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた後、塩化チオニル (0.084 ml) を加えて、窒素雰囲気下 30 分攪拌した。この溶液を、(-)-4-( ( (1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリン、トリエチルアミン (1.61 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して 3 時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 10%酢酸水溶液で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル) で分離精製し、黄色のアモルファスとして (-)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-メチル-2-プロペン-1-イル)-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (316 mg) (化合物 23) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87-0.97 (6H, m), 1.34-1.45 (2H, m), 1.50-1.85 (6H, m), 1.80 (3H, s), 2.5-2.65 (2H, m), 3.52-3.58 (4H, m), 3.73-3.82 (6H, m), 3.95-4.17 (4H, m), 4.78 (1H, s), 4.92 (1H, s),

6.57 (1H, s), 6.71 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.32-7.45 (7H, m), 7.57 (1H, s), 7.76 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.97 (1H, s)。

元素分析  $\text{C}_{41}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 70.41; H, 7.28; N, 8.01; Found. C, 70.28; H, 7.30; N, 7.75。

$[\alpha]_D^{25} = -131.7^\circ$  (C=0.495%, エタノール溶液)。

#### 【0077】実施例 18 (化合物 24 の製造)

(-)-4-( ( (1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩・一水和物 (660 mg) を酢酸エチル (5 ml)、1N塩酸 (2.87 ml) に溶解した後分液した。水層に 25%炭酸カリウム水溶液 (2.87 ml) を加えた後 2-プロパノール-酢酸エチル (1:4) で 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し (-)-4-( ( (1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリンを得た。次に 8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-イソブチル-9-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸 (380 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた後、塩化チオニル (0.071 ml) を加えて、窒素雰囲気下 30 分攪拌した。この溶液を、(-)-4-( ( (1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリン、トリエチルアミン (1.35 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して 3 時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 10%酢酸水溶液で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=4:1→酢酸エチル) で分離精製し、黄色のアモルファスとして (-)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-9-メチル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (266 mg) (化合物 24) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.86-1.03 (12H, m), 1.26-1.78 (8H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.25 (3H, s), 2.50-2.65 (2H, m), 3.07 (2H, d, J=7.0 Hz), 3.47-3.60 (4H, m), 3.73-3.83 (4H, m), 3.95-4.18 (4H, m), 6.58 (1H, s), 6.67 (1H, s), 6.92-6.99 (3H, m), 7.21 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.34 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.45 (2H, s), 7.72 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.83 (1H, s)。

元素分析  $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_4\text{S} \cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 70.51; H,

7.68 ; N, 7.83 ; Found. C, 70.51 ; H, 7.68 ; N, 7.97.

$[\alpha]_D^{25} = -128.0^\circ$  (C=0.478%, エタノール溶液).

【0078】実施例19 (化合物25の製造)

(-) - 4 - ( ( ( 1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリン・ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩・一水和物 (962 mg) を酢酸エチル (6 ml) 、 1 N 塩酸 (5.04 ml) に溶解した後分液した。水層に 2.5% 炭酸カリウム水溶液 (5.04 ml) を加えた後 2 - プロパノール - 酢酸エチル (1 : 4) で 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し (-) - 4 - ( ( ( 1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリンを得た。次に 9 - ( 4 - ( 2 - ブトキシエトキシ) フェニル) - 1 - プロピル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゾニン - 6 - カルボン酸 (500 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた後、塩化チオニル (0.105 ml) を加えて、窒素雰囲気下 30 分撹拌した。この溶液を、(-) - 4 - ( ( ( 1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリン、トリエチルアミン (0.77 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して 3 時間撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% 酢酸水溶液で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4 → 酢酸エチル) で分離精製し、黄色のアモルファスとして (-) - 9 - [ 4 - ( 2 - ブトキシエトキシ) フェニル] - 1 - プロピル - N - [ 4 - [ [ ( 1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゾニン - 6 - カルボキサミド (302 mg) (化合物 25) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.88-0.98 (9H, m), 1.25-2.00 (12H, m), 2.38-2.50 (2H, m), 2.95-3.10 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.78-3.85 (4H, m), 4.03 (1H, d, J=14.2 Hz), 4.09-4.18 (3H, m), 6.57 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.13 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.34-7.52 (8H, m), 7.76 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.84 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{41}\text{H}_{52}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}$  Calcd. C, 70.66 ; H, 7.52 ; N, 8.04 ; Found. C, 70.54 ; H, 7.57 ; N, 7.96.

$[\alpha]_D^{25} = -93.7^\circ$  (C=0.460%, エタノール溶液).

【0079】実施例20 (化合物26の製造)

(-) - 4 - ( ( ( 1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリン・ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩・一水和物 (932 mg) を酢酸エチル (5 ml) 、 1 N 塩酸 (4.89 ml) に溶解した後分液した。水層に 2.5% 炭酸カリウム水溶液 (4.89 ml) を加えた後 2 - プロパノール - 酢酸エチル (1 : 4) で 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し (-) - 4 -

イル - D - 酒石酸塩・一水和物 (932 mg) を酢酸エチル (5 ml) 、 1 N 塩酸 (4.89 ml) に溶解した後分液した。水層に 2.5% 炭酸カリウム水溶液 (4.89 ml) を加えた後 2 - プロパノール - 酢酸エチル (1 : 4) で 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し (-) - 4 - ( ( ( 1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリンを得た。次に 9 - ( 4 - ( 2 - ブトキシエトキシ) フェニル) - 1 - イソブチル - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゾニン - 6 - カルボン酸 (500 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に DMF を一滴加えた後、塩化チオニル (0.102 ml) を加えて、窒素雰囲気下 30 分撹拌した。この溶液を、(-) - 4 - ( ( ( 1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリン、トリエチルアミン (0.75 ml) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して 3 時間撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を 10% 酢酸水溶液で 2 回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン : 酢酸エチル = 1 : 4 → 酢酸エチル) で分離精製し、黄色のアモルファスとして (-) - 9 - [ 4 - ( 2 - ブトキシエトキシ) フェニル] - 1 - イソブチル - N - [ 4 - [ [ ( 1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル] スルフィニル] フェニル] - 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1 H - 1 - ベンゾアゾニン - 6 - カルボキサミド (265 mg) (化合物 26) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89-0.95 (12H, m), 1.26-1.85 (11H, m), 2.30-2.42 (2H, m), 2.74 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.05-3.18 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.81-3.85 (4H, m), 4.00-4.18 (4H, m), 6.59 (1H, s), 6.99 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.30-7.51 (9H, m), 7.75 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.82 (1H, s).

$[\alpha]_D^{25} = -121.0^\circ$  (C=0.486%, エタノール溶液).

【0080】実施例21 (化合物27の製造)

(-) - 4 - ( ( ( 1 - プロピルイミダゾール - 5 - イル) メチル) スルフィニル) アニリン・ジ - p - トルオイル - D - 酒石酸塩・一水和物 (935 mg) を酢酸エチル (10 ml) 、 1 N 塩酸 (4.89 ml) に溶解した後分液した。水層に 2.5% 炭酸カリウム水溶液 (4.89 ml) を加えた後 2 - プロパノール - 酢酸エチル (1 : 4) で 3 回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し (-) - 4 -

((1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリンを得た。次に10-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-プロピル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン-7-カルボン酸(500mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にDMFを一滴加えた後、塩化チオニル(0.10ml)を加えて、窒素雰囲気下30分撹拌した。この溶液を、(-)-4-((1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリン、トリエチルアミン(1.49ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して3時間撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を10%酢酸水溶液で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4→酢酸エチル)で分離精製し、黄色のアモルファスとして(-)-10-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン-7-カルボキサミド(302mg)(化合物27)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.85-0.97 (9H, m), 1.25-1.81 (14H, m), 2.25-2.40 (2H, m), 2.83 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 2.90-3.10 (2H, m), 3.55 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.75-3.85 (4H, m), 4.03 (1H, d,  $J=14.0$  Hz), 4.08-4.19 (3H, m), 6.58 (1H, s), 6.99 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.27-7.55 (9H, m), 7.77 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.89 (1H, s)。

元素分析  $\text{C}_{42}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 70.51; H, 7.68; N, 7.83; Found. C, 70.26; H, 7.62; N, 7.69。

$[\alpha]_D^{25}=-125.0^\circ$  (C=0.488%, エタノール溶液)。

#### 【0081】実施例22 (化合物28の製造)

(-)-4-((1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリン・ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸塩・水和物(905mg)を酢酸エチル(10ml)、1N塩酸(4.76ml)に溶解した後分液した。水層に25%炭酸カリウム水溶液(4.76ml)を加えた後2-プロパノール-酢酸エチル(1:4)で3回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し(-)-4-((1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリンを得た。次に10-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-イソブチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン

ン-7-カルボン酸(500mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にDMFを一滴加えた後、塩化チオニル(0.099ml)を加えて、窒素雰囲気下30分撹拌した。この溶液を、(-)-4-((1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリン、トリエチルアミン(1.9ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して3時間撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を10%酢酸水溶液で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:4→酢酸エチル)で分離精製し、黄色のアモルファスとして(-)-10-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン-7-カルボキサミド(135mg)(化合物28)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89-0.99 (12H, m), 1.25-1.85 (13H, m), 2.30-2.40 (2H, m), 2.69 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 2.90-3.00 (2H, m), 3.55 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.78-3.85 (4H, m), 4.03 (1H, d,  $J=14.2$  Hz), 4.08-4.19 (3H, m), 6.59 (1H, s), 6.99 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.24-7.60 (9H, m), 7.74 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.83 (1H, s)。

元素分析  $\text{C}_{43}\text{H}_{56}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}\cdot 0.25\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 70.80; H, 7.81; N, 7.68; Found. C, 70.81; H, 7.77; N, 7.63。

$[\alpha]_D^{25}=-125.3^\circ$  (C=0.472%, エタノール溶液)。

#### 【0082】実施例23 (化合物29の製造)

(-)-4-((1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリン・ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸塩・水和物(6.58g)を酢酸エチル(50ml)、1N塩酸(33.5ml)に溶解した後分液した。水層に25%炭酸カリウム水溶液(33.5ml)を加えた後2-プロパノール-酢酸エチル(1:4)で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し(-)-4-((1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリンを得た。次に8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゼチン-5-カルボン酸(3.0g)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液にDMFを一滴加えた後、オキサリルクロライド(0.86ml)を加えて、窒素雰囲気下1時間撹拌した。この溶液を、(-)-4-((1-プロピルイミ

ダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリン、ピリジン(16ml)のテトラヒドロフラン(70ml)溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して3時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を10%酢酸水溶液で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:25)で分離精製し、黄色のアモルファスとして(一)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-ホルミル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド(3.34g)(化合物29)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.87-0.96 (9H, m), 1.34-1.46 (2H, m), 1.57-1.90 (6H, m), 2.47-2.60 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.73-3.84 (6H, m), 4.01-4.19 (4H, m), 6.59 (1H, s), 7.03 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.30-7.36 (4H, m), 7.47-7.61 (5H, m), 7.76 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.94 (1H, s), 8.47 (1H, s).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-128.0° (C=0.443%, エタノール溶液).

【0083】実施例24 (化合物30の製造)

(一)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-ホルミル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド(2.92g)のメタノール(75ml)溶液に3N塩酸(29.1ml)を加えた後80℃で7時間攪拌した。0℃において水で薄めた後、炭酸カリウムで中和した。酢酸エチルで抽出した後飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:67)で精製し黄色のアモルファスとして(一)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド(1.97g)(化合物30)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88-0.96 (6H, m), 1.36-1.43 (2H, m), 1.50-1.77 (6H, m), 2.80-2.90 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.9 Hz), 3.60-3.65 (2H, m), 3.76-3.82 (4H, m), 4.03 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.09-4.16 (3H, m), 6.54-6.57 (2H, m), 6.95 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.21-7.54 (8H, m), 7.76 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.00 (1H, s).

[α]<sub>D</sub><sup>20</sup>=-138.9° (C=0.526%, エタノール溶液).

【0084】実施例25 (化合物31の製造)

(一)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド(300mg)の1,2-ジクロロエタン(10ml)溶液に2-メチル-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プロパン-1-オール(403mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(297mg)を加えた後終夜攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して黄色のアモルファスとして8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-メチル-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プロピル)-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド(266mg)(化合物31)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88-1.05 (9H, m), 1.30-1.90 (14H, m), 2.05-2.25 (1H, m), 2.50-2.65 (1H, m), 3.00-3.59 (8H, m), 3.60-3.83 (6H, m), 4.00-4.18 (4H, m), 4.56-4.65 (1H, m), 6.59 (1H, s), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.00-7.15 (1H, m), 7.34-7.48 (8H, m), 7.75-7.83 (2H, m), 8.30-8.40 (1H, m).

【0085】実施例26 (化合物32の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-メチル-3-(テトラヒドロピラン-2-イルオキシ)プロピル)-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド(236mg)のテトラヒドロフラン(30ml)溶液に1N塩酸(5.92ml)を加えた後、遮光下、室温で3時間攪拌した。0℃において水を加えた後、炭酸カリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:40)で精製し、黄色のアモルファスとして8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(2-メチル-3-ヒドロキシ)プロピル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド(177mg)(化合物32)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.82 (3H, d, J=6.6 Hz), 0.89-0.96 (6H, m), 1.36-1.43 (2H, m), 1.56-1.77 (6H, m), 2.05-2.20 (1H, m), 2.55-3.25 (5H, m), 3.40-3.57 (4H, m), 3.73-3.82 (5H, m), 4.06 (2H, s), 4.1

6 (2H, t, J=4.5Hz), 6.61 (1H, s), 6.81 (1H, s), 6.99 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.25-7.26 (1H, m), 7.34 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.41-7.55 (5H, m), 7.73 (2H, d, J=8.7 Hz), 9.15 (1H, s).

元素分析  $C_{41}H_{52}N_4O_5S \cdot 0.5H_2O$  Calcd. C, 68.21; H, 7.40; N, 7.76; Found. C, 68.06; H, 7.69; N, 7.66.

【0086】実施例27 (化合物33の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸 (700mg) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液にDMFを1滴加えた。次いで塩化チオニル (0.147ml) を加えた後、窒素雰囲気下で1時間攪拌した。この溶液を4-(2-(4-アミノフェニル)スルファニル)メチル)イミダゾール-1-イル)ブタン酸エチル (544mg) のピリジン (10ml) 溶液に0℃、窒素雰囲気下においてゆっくりと滴下した。室温、窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1→酢酸エチル) で精製しヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、黄色の結晶として4-(2-(4-(4-(8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-イル)カルボニル)アミノ)フェニル)スルファニル)メチル)イミダゾール-1-イル)ブタン酸エチル (1.03g) (化合物33) を得た。m.p. 130-131℃.

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.26 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.50-1.70 (4H, m), 2.00-2.25 (3H, m), 2.32 (2H, t, J=6.9 Hz), 2.50-2.65 (2H, m), 3.06 (2H, d, J=7.5Hz), 3.45-3.60 (4H, m), 3.80 (2H, t, J=5.1 Hz), 3.95 (2H, t, J=7.2 Hz), 4.11-4.18 (6H, m), 6.83-6.85 (2H, m), 6.93-6.99 (3H, m), 7.26-7.55 (9H, m), 7.81 (1H, s).

元素分析  $C_{44}H_{56}N_4O_5S$  Calcd. C, 70.18; H, 7.50; N, 7.44; Found. C, 70.03; H, 7.45; N, 7.28.

【0087】実施例28 (化合物34の製造)

(-)-4-(4-(1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリン・ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸塩・一水和物 (620mg) を酢酸エチル (10ml)、1N塩酸 (3.16ml) に溶解した後分液した。水層に25%炭酸カリウム水溶液 (3.16ml) を加えた後2-アロパノール-酢酸エチル (1:4) で2回抽出した。有機層を合わせて飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加

えた後、再度減圧下で溶媒を留去し(-)-4-(4-(1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリンを得た。次に8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸 (350mg) のジクロロメタン (10ml) 溶液にDMFを一滴加えた後、オキサリクロライド (0.081ml) を加えて、窒素雰囲気下1時間攪拌した。この溶液を、(-)-4-(4-(1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリン、トリエチルアミン (2.6ml) のジクロロメタン (10ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して3時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を10%酢酸水溶液で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→メタノール:酢酸エチル=1:9) で分離精製し、黄色のアモルファスとして(-)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル)-N-[4-[1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (98.3mg) (化合物34) を得た。

$^1H$ -NMR (300MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.88-0.95 (6H, m), 1.35-1.43 (2H, m), 1.50-1.70 (6H, m), 2.60-2.65 (2H, m), 3.52-3.57 (4H, m), 3.76-3.81 (4H, m), 3.87 (3H, m), 4.01 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.04-4.16 (3H, m), 4.35 (2H, s), 6.54 (1H, s), 6.89 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.33-7.45 (9H, m), 7.55 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.06 (1H, s).

元素分析  $C_{42}H_{50}N_6O_4S \cdot 0.5H_2O$  Calcd. C, 67.81; H, 6.91; N, 11.30; Found. C, 67.72; H, 7.29; N, 11.06.

$[\alpha]_D^{25} = -123.2^\circ$  (C=0.451%, エタノール溶液).

【0088】実施例29 (化合物35の製造)

(-)-4-(4-(1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリン・ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸塩・一水和物 (368mg) を酢酸エチル (5ml)、1N塩酸 (1.87ml) に溶解した後分液した。水層に25%炭酸カリウム水溶液 (1.87ml) を加えた後2-アロパノール-酢酸エチル (1:4) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去した。得られた残渣にテトラヒドロフランを加えた後、再度減圧下で溶媒を留去し(-)-4-(4-(1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリンを得た。次に8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (98.3mg) (化合物34) を得た。

ル) -1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸 (200mg) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液にDMFを一滴加えた後、オキサリルクロライド (0.04ml) を加えて、窒素雰囲気下1時間攪拌した。この溶液を、(-)-4-((1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル)スルフィニル)アニリン、トリエチルアミン

(1.54ml) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液に、0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して3時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を10%酢酸水溶液で2回、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で2回、飽和食塩水で1回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→メタノール: 酢酸エチル=1:99) で分離精製し、黄色のアモルファスとして8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-フェニル-N-[4-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (14.6mg) (化合物35) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89-0.96 (6H, m), 1.34-1.46 (2H, m), 1.57-1.90 (6H, m), 2.40-2.60 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.76-3.95 (6H, m), 3.99 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.07 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.18 (2H, t, J=4.5 Hz), 6.47 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.56 (1H, s), 6.71-6.79 (2H, m), 6.93 (1H, s), 7.02 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.18-7.63 (12H, m).

【0089】実施例30 (化合物36の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[4-メチル-1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸 (700mg) のテトラヒドロフラン (10ml) 溶液にDMFを1滴加えた。次いで塩化チオニル (0.15ml) を加えた後窒素雰囲気下で1時間攪拌した。溶媒と過剰の塩化チオニルを減圧下で留去した後、THF (10ml) に溶かした。この溶液をS-(4-アミノフェニル) O-ベンジルカルボノチオエイト (402mg)、トリエチルアミン (1.08ml) のTHF (10ml) 溶液に0℃、アルゴン雰囲気下において滴下した。滴下終了後室温に戻してアルゴン雰囲気下終夜攪拌した後、メタノール (20ml) を加えた。さらに1N水酸化ナトリウム水溶液 (7.75ml) を加えて、アルゴン雰囲気下で30分攪拌した。次いで、5-クロロメチル-4-メチル-1-プロピルイミダゾール塩酸塩 (421mg) を加えてアルゴン雰囲気下で1.5時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗い、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去した後、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1→酢酸エチル) で分離精製

し、黄色のアモルファスとして8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[4-メチル-1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (355mg) (化合物36) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.91-1.01 (12H, m), 1.35-1.45 (2H, m), 1.50-1.65 (4H, m), 1.70-1.90 (5H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 3.06 (2H, d, J=7.5 Hz), 3.50-3.60 (4H, m), 3.80 (2H, t, J=4.8 Hz), 3.87 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.95 (2H, s), 4.15 (2H, t, J=4.8 Hz), 6.84 (1H, d, J=9.3 Hz), 6.95 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.22-7.54 (10H, m), 7.67 (1H, s).

元素分析 C<sub>42</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S·0.5H<sub>2</sub>O Calcd. C, 71.66; H, 7.87; N, 7.96; Found. C, 71.67; H, 7.66; N, 8.13.

【0090】実施例31 (化合物37の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[4-メチル-1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (300mg) のジクロロメタン (10ml) 溶液に70%3-クロロ過安息香酸 (117mg) のジクロロメタン (10ml) 溶液を-78℃において滴下した。そのまま1時間攪拌した後、ドライアイス-アセトンバスを外し激しく攪拌しながらチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。室温に戻して30分攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:4→酢酸エチル) で分離精製し、黄色のアモルファスとして8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[[4-メチル-1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (230mg) (化合物37) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86-0.96 (6H, m), 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.33-1.46 (2H, m), 1.56-1.65 (9H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.07 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.50-3.60 (4H, m), 3.75 (2H, t, J=7.5 Hz), 3.81 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.05 (2H, s), 4.15 (2H, t, J=4.8 Hz), 6.84 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.26-7.31 (3H, m), 7.37-7.44 (4H, m), 7.56 (1H, s), 7.75 (2H, d, J=8.7 Hz), 8.26 (1H, s).

元素分析 C<sub>42</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S·0.5H<sub>2</sub>O Calcd. C, 70.07; H,

7.70 ; N, 7.78 ; Found. C, 70.15 ; H, 7.65 ; N, 7.67.

【0091】実施例32 (化合物38の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸 (350 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にDMFを1滴加えた。次いで塩化チオニル (0.073 ml) を加えた後、窒素雰囲気下で1時間攪拌した。この溶液を3-メチル-4-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルファニル]アニリン (223 mg) のピリジン (10 ml) 溶液に0℃、窒素雰囲気下においてゆっくりと滴下した。室温、窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1→酢酸エチル) で精製し黄色のアモルファスとして8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルファニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (444 mg) (化合物38) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.91-1.01 (12H, m), 1.33-1.46 (2H, m), 1.50-1.66 (4H, m), 1.80-1.92 (2H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.55-2.62 (2H, m), 3.07 (2H, d, J=7.5 Hz), 3.47-3.57 (4H, m), 3.80 (2H, t, J=4.5 Hz), 3.91-3.96 (4H, m), 4.15 (2H, t, J=4.5 Hz), 6.66 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.25-7.51 (9H, m), 7.63 (1H, s).

元素分析 C<sub>42</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S·0.25H<sub>2</sub>O Calcd. C, 72.12 ; H, 7.85 ; N, 8.01 ; Found. C, 72.05 ; H, 7.91 ; N, 7.83.

【0092】実施例33 (化合物39の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルファニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (370 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に70%3-クロロ過安息香酸 (144 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を-78℃において滴下した。そのまま1時間攪拌した後、ドライアイス-アセトンバスを外し激しく攪拌しながらチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。室温に戻して30分攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムク

ロマトグラフィー (酢酸エチル→メタノール: 酢酸エチル=1:40) で分離精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、黄色の結晶として8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルファニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (289 mg) (化合物39) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.91-1.02 (12H, m), 1.33-1.45 (2H, m), 1.50-1.70 (4H, m), 1.73-1.80 (2H, m), 2.05-2.25 (4H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.08 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.50-3.57 (4H, m), 3.79-3.87 (4H, m), 4.03 (1H, d, J=14.4 Hz), 4.08-4.17 (3H, m), 6.51 (1H, s), 6.85 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.32-7.53 (7H, m), 7.63 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.69 (1H, s), 7.79 (1H, s).

元素分析 C<sub>42</sub>H<sub>54</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S Calcd. C, 70.95 ; H, 7.66 ; N, 7.88 ; Found. C, 70.65 ; H, 7.51 ; N, 7.74.

【0093】実施例34 (化合物40の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸 (350 mg) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液にDMFを1滴加えた。次いで塩化チオニル (0.073 ml) を加えた後、窒素雰囲気下で1時間攪拌した。この溶液を3-メチル-4-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルファニル]アニリン (235 mg) のピリジン (10 ml) 溶液に0℃、窒素雰囲気下においてゆっくりと滴下した。室温、窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=1:1→酢酸エチル) で精製し黄色のアモルファスとして8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[[[1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルファニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (351 mg) (化合物40) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.91-1.01 (12H, m), 1.35-1.43 (2H, m), 1.56-1.65 (4H, m), 1.79-1.86 (5H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.30 (3H, s), 3.06 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.47-3.57 (4H, m), 3.80 (2H, t, J=4.5 Hz), 3.84-3.88 (4H, m), 4.15 (2H, t, J=4.5 Hz), 6.84 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.96 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.22-7.50 (9H, m), 7.61 (1H, s).

元素分析 C<sub>43</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S Calcd. C, 72.84 ; H, 7.96 ; N, 7.90 ; Found. C, 72.64 ; H, 8.06 ; N, 7.87.

【0094】実施例35 (化合物41の製造)



8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[3-メチル-4-[[[4-メチル-1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルファニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド(290mg)のジクロロメタン(10ml)溶液に70%3-クロロ過安息香酸(111mg)のジクロロメタン(10ml)溶液を-78℃において滴下した。そのまま1時間攪拌した後、ドライアイス-アセトンバスを外し激しく攪拌しながらチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。室温に戻して30分攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル→メタノール:酢酸エチル=1:30)で分離精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、黄色の結晶として8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[3-メチル-4-[[[4-メチル-1-プロピルイミダゾール-5-イル]メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド(232mg)(化合物41)を得た。

m.p. 175.5-176.0 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89-1.01 (12H, m), 1.36-1.43 (2H, m), 1.50-1.80 (9H, m), 2.04 (3H, s), 2.08-2.25 (1H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.07 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.50-3.60 (4H, m), 3.79-3.83 (4H, m), 4.04 (1H, d, J=13.8 Hz), 4.09 (1H, d, J=13.8 Hz), 4.15 (2H, t, J=5.1 Hz), 6.85 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.31 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.37-7.53 (6H, m), 7.65 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.68 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.89 (1H, s).

元素分析 C<sub>43</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S Calcd. C, 71.24; H, 7.79; N, 7.73; Found. C, 70.97; H, 7.76; N, 7.43.

#### 【0095】実施例36 (化合物42の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸(200mg)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液にDMFを1滴加えた。次いで塩化チオニル(0.042ml)を加えた後、窒素雰囲気下で1時間攪拌した。減圧下で溶媒と過剰の塩化チオニルを留去した後、テトラヒドロフラン(15ml)に溶かした。この溶液を4-[N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル)アミノ]メチル]アニリン(127mg)、トリエチルアミン(1.6ml)のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温、窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで

乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(メタノール:酢酸エチル=1:8)で精製し黄色のアモルファスとして8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-(4-(メチル(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)アミノ)メチル)フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド(257mg)(化合物42)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.90-1.01 (9H, m), 1.33-1.85 (10H, m), 2.00-2.25 (4H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.06 (2H, d, J=7.4 Hz), 3.37 (2H, td, J=11.4, 3.2 Hz), 3.45-3.58 (6H, m), 3.80 (2H, t, J=4.4 Hz), 4.03 (2H, d, J=9.8 Hz), 4.15 (2H, t, 4.4 Hz), 6.85 (1H, d, 8.8 Hz), 6.96 (2H, d, 8.8 Hz), 7.28-7.59 (10H, m).

元素分析 C<sub>41</sub>H<sub>56</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub>·0.25H<sub>2</sub>O Calcd. C, 74.79; H, 8.50; N, 6.38; Found. C, 74.58; H, 8.28; N, 6.34.

#### 【0096】実施例37 (化合物43の製造)

(-)4-[ (1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]アニリン・ジ-p-トルオイル-D-酒石酸塩1水和物(1.79g)に1N塩酸(9ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に25%炭酸カリウム水溶液(9ml)を加え、酢酸エチル-2-プロパノール(4:1)で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、無色の非晶形物質として(-)4-[ (1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]アニリンを得た。1-イソブチル-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸(0.90g)のTHF(10ml)溶液に、室温で塩化チオニル(0.23ml)およびDMF(1滴)を加え1.5時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣のTHF(35ml)溶液を、(-)4-[ (1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]アニリンおよびトリエチルアミン(2.17ml)のTHF(10ml)の懸濁液に室温で滴下した。室温で18時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を5%酢酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(塩基性シリカゲル、酢酸エチル:ヘキサン9:1)で分離精製し、黄色の非晶形物質として(-)-1-イソブチル-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-N-[4-[ (1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド(化合物43)(677.7mg)を得た。



$[\alpha]_D = -135.5^\circ$  ( $c=0.503\%$ , エタノール溶液)

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87-1.02 (12H, m), 1.54-1.82 (6H, m), 2.03-2.32 (1H, m), 2.53-2.66 (2H, m), 3.07 (2H, d,  $J=7.0$  Hz), 3.48-3.54 (4H, m), 3.75-3.83 (4H, m), 4.01 (1H, d,  $J=13.8$  Hz), 4.08-4.18 (3H, m), 6.56 (1H, s), 6.85 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.32-7.46 (7H, m), 7.54 (1H, s), 7.76 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.99 (1H, s).

IR (KBr) 3094, 1663, 1607, 1588, 1518, 1497, 1314, 1248, 1177, 1123, 1047, 831  $\text{cm}^{-1}$

元素分析  $\text{C}_{40}\text{H}_{50}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 69.43; H, 7.43; N, 8.10; Found. C, 69.46; H, 7.49; N, 7.91.

#### 【0097】実施例38 (化合物44の製造)

(-) -4-[ (1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリン・ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸塩1水和物 (1.77g) に1N塩酸 (9ml) を加え、酢酸エチルで抽出した。水層に25%炭酸カリウム水溶液 (9ml) を加え、酢酸エチル-2-プロパノール (4:1) で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮し、無色の非晶形物質として (-)-4-[ (1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリンを得た。8-[4-(2-プロボキシエトキシ) フェニル] -1-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボン酸 (0.75g) のTHF (10ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.19ml) およびDMF (1滴) を加え1時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣のTHF (30ml) 溶液を、(-)-4-[ (1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] アニリンおよびトリエチルアミン (1.48ml) のTHF (20ml) の懸濁液に室温で滴下した。室温で20時間攪拌後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を5%酢酸水溶液、飽和重曹水、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル:ヘキサン9:1) で分離精製し、黄色の非晶形物質として (-)-8-[4-(2-プロボキシエトキシ) フェニル] -1-プロピル-N-[4-[ (1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド (化合物44) (650.3mg) を得た。

$[\alpha]_D = -138.2^\circ$  ( $c=0.499\%$ , エタノール溶液)。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.87-1.03 (9H, m), 1.52-1.84 (8H, m), 2.53-2.66 (2H, m), 3.12-3.28 (2H, m), 3.48-3.59 (4H, m), 3.74-3.83 (4H, m), 4.01 (1H, d,

$J=14.0$  Hz), 4.07-4.18 (3H, m), 6.56 (1H, s), 6.80 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.30-7.46 (7H, m), 7.55 (1H, s), 7.76 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 8.00 (1H, s).

IR (KBr) 3030, 1663, 1607, 1588, 1518, 1497, 1314, 1246, 1175, 1119, 1088, 1047, 831  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析  $\text{C}_{39}\text{H}_{48}\text{N}_4\text{O}_4\text{S}_2\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 69.10; H, 7.29; N, 8.26; Found. C, 69.04; H, 7.41; N, 7.96.

#### 【0098】実施例39 (化合物45の製造)

(-) -8-[4-(2-プロボキシエトキシ) フェニル] -1-プロピル-N-[4-[ (1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド (201.5mg) の酢酸エチル (4ml) 溶液に、室温でメタンスルホン酸 (28.9mg) を加え、室温で終夜攪拌した。減圧下濃縮し、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶を酢酸エチルで洗浄し、黄色の結晶として (-)-8-[4-(2-プロボキシエトキシ) フェニル] -1-プロピル-N-[4-[ (1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル] -1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド・メタンスルホン酸塩 (化合物45) (118.6mg) を得た。

mp 153-156°C.

$[\alpha]_D = -202.88^\circ$  ( $c=0.520\%$ , エタノール溶液)

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  0.82-0.97 (9H, m), 1.29-1.36 (2H, m), 1.41-1.54 (4H, m), 1.56-1.79 (4H, m), 2.29 (3H, s), 2.40-2.54 (2H, m), 3.15-3.26 (2H, m), 3.43-3.55 (4H, m), 3.69-3.72 (2H, m), 3.96-4.01 (2H, m), 4.08-4.12 (2H, m), 4.35 (1H, d,  $J=14.6$  Hz), 4.67 (1H, d,  $J=14.6$  Hz), 6.82 (1H, d,  $J=8.7$  Hz), 6.98 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.15 (1H, s), 7.42-7.59 (8H, m), 7.92 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 9.03 (1H, s).

IR (KBr) 3275, 3108, 1655, 1603, 1586, 1518, 1497, 1314, 1236, 1177, 1036, 831  $\text{cm}^{-1}$ .

元素分析  $\text{C}_{41}\text{H}_{54}\text{N}_4\text{O}_7\text{S}_2\cdot 0.5\text{H}_2\text{O}$  Calcd. C, 62.49; H, 7.03; N, 7.11; Found. C, 62.57; H, 7.14; N, 7.10.

#### 【0099】実施例40 (化合物46の製造)

8-[4-(2-プロボキシエトキシ) フェニル] -1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボン酸 (0.8g) のTHF (10ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.19ml) およびDMF (1滴) を加え1.5時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣のTHF (30ml) 溶液を、S-(4-アミノフェニル) O-ベンジルチオカルボネート (0.46g) およびトリエチルアミン (1.48ml)

1) の THF (5 ml) 溶液に 0℃ で滴下した。室温で 4 日間攪拌後、メタノール (30 ml) および 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (11 ml) を加え 0.5 時間攪拌した。反応系に 3-クロロメチル-4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール・塩酸塩 (0.38 g) を加え、2 時間攪拌した。減圧下濃縮後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製し、さらに再結晶 (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル) を行い、黄色の結晶として 8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]チオ]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド (化合物 46) (871.2 mg) を得た。

mp 122-126℃.

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.96 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.99 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.34-1.49 (2H, m), 1.52-1.85 (6H, m), 2.02-2.29 (1H, m), 2.50-2.63 (2H, m), 3.06 (2H, d, J=7.4 Hz), 3.44-3.54 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.78-3.89 (4H, m), 4.11 (2H, s), 4.15 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.83 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.16-7.17 (1H, m), 7.27-7.45 (6H, m), 7.58 (2H, d, J=8.8 Hz), 8.03 (1H, s), 8.18 (1H, s).

IR (KBr) 3031, 1661, 1605, 1588, 1520, 1497, 1314, 1248, 1179, 1128, 829 cm<sup>-1</sup>.

元素分析 C<sub>40</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S<sub>0.25</sub>H<sub>2</sub>O Calcd. C, 69.99; H, 7.56; N, 10.20; Found. C, 69.93; H, 7.50; N, 10.28.

#### 【0100】実施例 41 (化合物 47 の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]チオ]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド (0.70 g) のジクロロメタン (20 ml) 溶液に、-78℃ で 3-クロロ過安息香酸 (70%, 0.38 g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を滴下し、-78℃ で 1 時間攪拌した。反応系にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で 10 分間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を重曹水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル-エタノール: 酢酸エチル 1:19) で分離精製し、さらに再結晶 (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル) を行い、黄色の結晶として 8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]スル

フィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド (化合物 47) (490.1 mg) を得た。

mp 105-110℃.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.91 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.94 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.32-1.45 (2H, m), 1.50-1.73 (6H, m), 2.08-2.26 (1H, m), 2.52-2.62 (2H, m), 3.08 (2H, d, J=6.9 Hz), 3.46-3.58 (4H, m), 3.61-3.82 (4H, m), 3.96 (1H, d, J=13.8 Hz), 4.11-4.16 (3H, m), 6.83 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.93-6.96 (3H, m), 7.32-7.39 (6H, m), 7.85 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.71 (1H, s).

IR (KBr) 3034, 1665, 1607, 1590, 1516, 1497, 1316, 1248, 1179, 1125, 1088, 829 cm<sup>-1</sup>.

元素分析 C<sub>40</sub>H<sub>51</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>0.25</sub>H<sub>2</sub>O Calcd. C, 68.40; H, 7.39; N, 9.97; Found. C, 68.15; H, 7.33; N, 9.97.

#### 【0101】実施例 42 (化合物 48、化合物 49 の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド (化合物 5) (350 mg) を CHIRALPAK AD (50 mm ID x 500 mm L) を用いて光学分割 (溶出溶媒、エタノール) した。画分を濃縮乾固し、残渣をエタノールに溶解後、0.45 μm のフィルターでろ過した。ろ液を濃縮し (+)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド (化合物 48) (161 mg, >99.9% ee)、(-)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド (化合物 49) (167 mg, >99.9% ee) を得た。

化合物 48 [α]<sub>D</sub> = +131.2° (c=0.4985%, エタノール溶液)。

化合物 49 [α]<sub>D</sub> = -131.1° (c=0.518%, エタノール溶液)。

#### 【0102】実施例 43 (化合物 50 の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボン酸 (0.8 g) の THF (10 ml) 溶液に、室温で塩化チオニル (0.20 ml) お

よびDMF (1滴)を加え1.5時間攪拌した。減圧下濃縮後、残渣のTHF (30ml)溶液を、S-(4-アミノフェニル)O-ベンジルチオカルボネート (0.47g) およびトリエチルアミン (1.5ml) のTHF (5ml) 溶液に0℃で滴下した。室温で20時間攪拌後、メタノール (30ml) および1N水酸化ナトリウム水溶液 (12ml) を加え0.5時間攪拌した。反応系に3-クロロメチル-4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール・塩酸塩 (0.39g) を加え、2時間攪拌した。減圧下濃縮後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル) で分離精製し、さらに再結晶 (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル) を行い、黄色の結晶として8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-[4-[[[4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]チオ]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド (化合物50) (894.4mg) を得た。  
mp 166-169℃.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.91-1.01 (9H, m), 1.36-1.43 (2H, m), 1.46-1.87 (8H, m), 2.53-2.62 (2H, m), 3.12-3.24 (2H, m), 3.48-3.57 (4H, m), 3.80 (2H, t, J=4.9 Hz), 3.91 (2H, t, J=7.1 Hz), 4.15 (2H, t, J=4.9 Hz), 4.17 (2H, s), 6.78 (1H, d, J=8.7 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.23-7.44 (6H, m), 7.48 (1H, s), 7.56 (2H, d, J=9.0 Hz), 7.87 (1H, s), 8.05 (1H, s). IR (KBr) 3031, 1638, 1607, 1590, 1520, 1497, 1319, 1248, 1190, 1165, 1123, 826 cm<sup>-1</sup>.

元素分析 C<sub>39</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>3</sub>S Calcd. C, 70.13; H, 7.39; N, 10.49; Found. C, 70.01; H, 7.25; N, 10.64.

#### 【0103】実施例44 (化合物51の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-[4-[[[4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]チオ]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド (0.70g) のジクロロメタン (10ml) 溶液に、-78℃で3-クロロ過安息香酸 (70%, 0.39g) のジクロロメタン (10ml) 溶液を滴下し、-78℃で1時間攪拌した。反応系にチオ硫酸ナトリウム水溶液を加え、室温で数分間攪拌した。酢酸エチルで抽出し、有機層を重曹水および飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー (塩基性シリカゲル、酢酸エチル→エタノール: 酢酸エチル1:19) で分離精製し、さらに再結晶 (酢酸エチル-ジイソプロピルエーテル) を行い、黄色の結晶として8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-[4-[[[4-プロピル-4H-1, 2, 4-

トリアゾール-3-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド (化合物51) (579.7mg) を得た。

mp 167-170℃.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.88-1.02 (9H, m), 1.34-1.46 (2H, m), 1.52-1.76 (8H, m), 2.53-2.63 (2H, m), 3.15-3.24 (2H, m), 3.47-3.58 (4H, m), 3.62-3.82 (4H, m), 3.98 (1H, d, J=14.1 Hz), 4.12-4.16 (3H, m), 6.78 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.93-6.96 (3H, m), 7.33-7.39 (6H, m), 7.85 (2H, d, J=9.0 Hz), 8.07 (1H, s), 8.67 (1H, s).

IR (KBr) 3104, 1638, 1588, 1518, 1497, 1318, 1250, 1181, 1165, 1123, 1090, 1040, 837 cm<sup>-1</sup>.

元素分析 C<sub>39</sub>H<sub>49</sub>N<sub>5</sub>O<sub>4</sub>S<sub>0.25</sub>H<sub>2</sub>O Calcd. C, 68.04; H, 7.25; N, 10.17; Found. C, 68.01; H, 7.14; N, 10.21.

#### 【0104】実施例45 (化合物52、化合物53の製造)

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-[4-[[[4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド (400mg) を CHIRALPAK AD (50mm ID x 500mm L) を用いて光学分割 (溶出溶媒、エタノール) した。画分を濃縮乾固し、残渣をエタノールに溶解後、0.45μmのフィルターでろ過した。ろ液を濃縮し (+)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-[4-[[[4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド (化合物52) (185mg, >99% ee)、(-)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-N-[4-[[[4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド (化合物53) (196mg, >99% ee) を得た。

化合物52 [α]<sub>D</sub> = +127.5° (c=0.498%, エタノール溶液).

化合物53 [α]<sub>D</sub> = -126.1° (c=0.537%, エタノール溶液).

#### 【0105】実施例46 (化合物54の製造)

4-(2-((4-((8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-イル)カルボニル)アミノ)フェニル)スルファニル)メチル)イミダゾール-1-イル)ブタン酸エチル (400m

g) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に 70% 3-クロロ過安息香酸 (144 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を -78℃ において滴下した。そのまま 1 時間攪拌した後、ドライアイス-アセトンバスを外し激しく攪拌しながらチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。室温に戻して 30 分攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 1: 1 → 酢酸エチル) で分離精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶し、黄色の結晶として 4-(2-((4-((8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-イル)カルボニル)アミノ)フェニル)スルフィニル)メチル)イミダゾール-1-イル)ブタン酸エチル (317 mg) (化合物 54) を得た。

m.p. 133.5-134.5 °C.

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.25 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.30-1.50 (2H, m), 1.55-1.70 (4H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.10-2.24 (1H, m), 2.27 (2H, t, J=7.2 Hz), 2.55-2.61 (2H, m), 3.07 (2H, d, J=6.9 Hz), 3.50-3.78 (4H, m), 3.78-3.98 (4H, m), 4.09-4.16 (5H, m), 4.28 (1H, d, J=11.1 Hz), 6.85 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.88 (1H, d, J=1.2 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.02 (1H, d, J=1.2 Hz), 7.29 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.37-7.52 (6H, m), 7.73 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.85 (1H, s).

元素分析 C<sub>44</sub>H<sub>56</sub>N<sub>4</sub>O<sub>6</sub>S Calcd. C, 68.72; H, 7.34; N, 7.29; Found. C, 68.49; H, 7.37; N, 7.16.

【0106】実施例 47 (化合物 55 の製造)

4-(2-((4-((8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-イル)カルボニル)アミノ)フェニル)スルファニル)メチル)イミダゾール-1-イル)ブタン酸エチル (500 mg) のテトラヒドロフラン (5 ml)、メタノール (5 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.33 ml) を加えた後 3 時間攪拌した。0℃ において、1 N 塩酸 (1.33 ml) を加えた後、減圧下で溶媒を留去した。そのまま DMF (20 ml)、メチルアミン塩酸塩 (56 mg)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール-水合物 (132 mg)、トリエチルアミン (0.12 ml)、触媒量の 4-(N, N-ジメチルアミノ)ピリジンを加えた後、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド塩酸塩 (165 mg) を加えて窒素雰囲気下、終夜攪拌した。水を加えて、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残

渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル→メタノール: 酢酸エチル = 1: 9) で精製し黄色のアモルファスとして 8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-イソブチル-N-(4-((4-((1-(4-(メチルアミノ)-4-オキソブチル)イミダゾール-2-イル)メチル)スルファニル)フェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (411 mg) (化合物 55) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 0.99 (6H, d, J=6.9 Hz), 1.30-1.46 (2H, m), 1.56-1.65 (4H, m), 1.95-2.08 (4H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.77 (3H, d, J=4.8 Hz), 3.06 (2H, d, J=6.9 Hz), 3.45-3.60 (4H, m), 3.78-3.84 (4H, m), 4.10-4.16 (4H, m), 5.71 (1H, br), 6.82-6.84 (2H, m), 6.93-6.96 (3H, m), 7.24-7.50 (9H, m), 7.96 (1H, s).

元素分析 C<sub>43</sub>H<sub>56</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>S·0.5H<sub>2</sub>O Calcd. C, 69.13; H, 7.55; N, 9.38; Found. C, 69.17; H, 7.64; N, 9.31.

【0107】実施例 48 (化合物 56 の製造)

8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-イソブチル-N-(4-((4-((1-(4-(メチルアミノ)-4-オキソブチル)イミダゾール-2-イル)メチル)スルファニル)フェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (338 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液に 70% 3-クロロ過安息香酸 (124 mg) のジクロロメタン (10 ml) 溶液を -78℃ において滴下した。そのまま 1 時間攪拌した後、ドライアイス-アセトンバスを外し激しく攪拌しながらチオ硫酸ナトリウム水溶液を加えた。室温に戻して 30 分攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー (メタノール: 酢酸エチル = 1: 50 → メタノール: 酢酸エチル = 1: 10) で分離精製し、ジイソプロピルエーテル-酢酸エチルから再結晶し、黄色の結晶として 8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-イソブチル-N-(4-((4-((1-(4-(メチルアミノ)-4-オキソブチル)イミダゾール-2-イル)メチル)スルフィニル)フェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキサミド (257 mg) (化合物 56) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.00 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.33-1.43 (2H, m), 1.50-1.70 (4H, m), 1.90-2.25 (5H, m), 2.55-2.62 (2H, m), 2.76 (3H, d, J=4.8 Hz), 3.07 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.47-3.60 (4H, m), 3.77-3.82 (4H, m), 4.08-4.16 (3H,

m), 4.25 (1H, d, 13.8 Hz), 6.05 (1H, br), 6.84 (1H, d, 9.0 Hz), 6.89 (1H, d, 1.2 Hz), 6.95 (2H, d, 9.0 Hz), 7.04 (1H, d, 1.2 Hz), 7.25-7.28 (1H, m), 7.36-7.54 (6H, m), 7.73 (2H, d, 8.4 Hz), 8.00 (1H, s).

元素分析  $C_{43}H_{55}N_5O_5S \cdot 0.5H_2O$  Calcd. C, 67.69; H, 7.40; N, 9.18; Found. C, 67.37; H, 7.58; N, 8.9.

#### 【0108】参考例1

4-ブromo-2-ホルミルフェノール (25.0 g)、炭酸カリウム (18.9 g) のDMF (100 ml) 懸濁液に5-ブromopentan酸エチル (28.6 g) を加え窒素雰囲気下50℃で終夜加熱した。放冷した後水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し、黄色の油状物として5-(4-ブromo-2-ホルミルフェノキシ)ペンタン酸エチル (40.9 g) を得た。

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  1.26 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.88 (4H, br), 2.40 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 4.05-4.19 (4H, m), 6.87 (1H, d,  $J=9.2$  Hz), 7.61 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6$  Hz), 7.92 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 10.41 (1H, s).

【0109】参考例2.5-(4-ブromo-2-ホルミルフェノキシ)ペンタン酸エチル (9.0 g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸 (7.8 g)、炭酸カリウム (9.1 g) のトルエン (100 ml)、エタノール (10 ml)、水 (10 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下で30分攪拌した後テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (1.6 g) を加えてアルゴン雰囲気下、100℃で12時間加熱した。放冷した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し、褐色のアモルファスとして5-[[4'-(2-ブトキシエトキシ)-3-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ]ペンタン酸エチル (12.0 g) を得た。

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.26 (3H, t,  $J=6.8$  Hz), 1.30-1.48 (2H, m), 1.54-1.68 (2H, m), 1.82-2.00 (4H, m), 2.42 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.55 (2H, t,  $J=8.6$  Hz), 3.80 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 4.09-4.19 (6H, m), 6.95-7.04 (3H, m), 7.49 (2H, td,  $J=8.8, 2.0$  Hz), 7.73 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6$  Hz), 8.22 (1H, d,  $J=2.6$  Hz).

#### 【0110】参考例3

5-[[4'-(2-ブトキシエトキシ)-3-ホルミル[1,1'-ビフェニル]-4-イル]オキシ]ペンタン酸エチル (6.00 g) の炭酸ジエチル (60 ml) 溶液に2.0%ナトリウムエトキサイドエタノール溶液 (5.55 g) を加え窒素雰囲気下、50℃で2時間加熱した。放冷した後水を加え酢酸エチルで抽出した。有

機層を飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) で精製し薄い黄色の油状物として8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾオキソシン-5-カルボン酸エチル (527 mg) を得た。

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.23-1.45 (5H, m), 1.57-1.64 (2H, m), 1.70-1.95 (2H, m), 2.67 (2H, t,  $J=6.4$  Hz), 3.55 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.80 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 4.13-4.40 (6H, m), 6.95-7.03 (3H, m), 7.35-7.49 (3H, m), 7.76 (1H, s).

#### 【0111】参考例4

8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾオキソシン-5-カルボン酸エチル (527 mg) をTHF (40 ml)、メタノール (40 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (12.4 ml) を加えて、終夜攪拌した。0℃で、1N塩酸で中和した後酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して無色の結晶として8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-3,4-ジヒドロ-2H-1-ベンゾオキソシン-5-カルボン酸 (160 mg) を得た。

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.4$  Hz), 1.34-1.45 (2H, m), 1.55-1.65 (2H, m), 1.81 (2H, br), 2.70 (2H, br), 3.56 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.81 (2H, t,  $J=5.2$  Hz), 4.16 (2H, t,  $J=5.2$  Hz), 4.36 (2H, t,  $J=5.4$  Hz), 6.96-7.04 (3H, m), 7.36 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.46 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.90 (1H, s).

元素分析  $C_{24}H_{28}O_5$  Calcd. C, 72.70; H, 7.12; Found. C, 72.30; H, 7.41.

#### 【0112】参考例5

85%水酸化カリウム (15.5 g)、テトラブチルアンモニウムブロマイド (4.1 g) のトルエン (250 ml) 懸濁液をディーシーシュタルク装置において終夜還流した。次いで、2-ビペリドン (21.2 g)、1-ブromopropan (34.2 g) のトルエン (50 ml) 溶液を115℃において滴下した。滴下終了後さらに2.5時間還流した後放冷し、不要物を除去した。母液を水、飽和食塩水で洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を減圧下で蒸留して (5 mmHg, 91℃)、無色の油状物として1-プロピル-2-ビペリドン (7.7 g) を得た。

$^1H$ -NMR (200MHz,  $CDCl_3$ )  $\delta$  0.91 (3H, t,  $J=7.8$  Hz), 1.46-1.67 (2H, m), 1.71-1.84 (4H, m), 2.30-2.45 (2H, m), 3.24-3.36 (4H, m).

#### 【0113】参考例6

1-プロピル-2-ピペリドン (7.5 g) に4N水酸化ナトリウム水溶液 (26.6 ml) を加え4時間還流した。0℃に冷却後濃塩酸 (8.85 ml) を加えた。次いで炭酸ナトリウム (11.3 g)、5-ブromo-2-フルオロベンズアルデヒド (5.4 g)、DMSO (70 ml) を加えて135℃で6時間加熱した。放冷した後水を加え、THF-酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して褐色の油状物として5-(4-ブromo-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)ペンタン酸 (8.8 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83 (3H, t,  $J=7.6$  Hz), 1.26 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 1.40-1.70 (4H, m), 2.32 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.04-3.19 (4H, m), 7.04 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J=8.4, 2.6$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 10.24 (1H, s).

#### 【0114】参考例7

5-(4-ブromo-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)ペンタン酸 (8.00 g)、炭酸カリウム (3.88 g) のDMF (25 ml) 懸濁液にヨードメタン (4.66 g) のDMF (5 ml) 溶液を窒素雰囲気下において滴下した。窒素雰囲気下において終夜攪拌した後水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し、褐色の油状物として5-(4-ブromo-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)ペンタン酸メチル (7.89 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.83 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.44-1.70 (6H, m), 2.28 (2H, t,  $J=7.0$  Hz), 3.04-3.18 (4H, m), 3.64 (3H, s), 7.04 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.56 (1H, dd,  $J=8.8, 2.6$  Hz), 7.90 (1H, d,  $J=2.6$  Hz), 10.23 (1H, s).

#### 【0115】参考例8

5-(4-ブromo-2-ホルミル-N-プロピルアニリノ)ペンタン酸エチル (5.0 g) の炭酸ジメチル (100 ml) 溶液に28%ナトリウムメトキサイドメタノール溶液 (3.5 g) を加え窒素雰囲気下、50℃で2時間加熱した。0℃に冷却して、1N塩酸で中和した後水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=5:1) で精製し黄色の油状物として8-ブromo-1-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル (3.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.95 (3H, t,  $J=7.6$  Hz), 1.30-1.50 (2H, m), 1.55-1.80 (2H, m), 2.51 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 3.00-3.20 (2H, m), 3.42 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 3.78 (3H, s), 6.56 (1H, d,  $J=9.6$  Hz), 7.15-7.2

1 (2H, m), 7.68 (1H, s).

#### 【0116】参考例9

8-ブromo-1-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル (700 mg)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸 (640 g)、炭酸カリウム (744 mg) のトルエン (15 ml)、エタノール (1.5 ml)、水 (1.5 ml) の懸濁液をアルゴン雰囲気下で30分攪拌した後テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (120 mg) を加えてアルゴン雰囲気下、100℃で3時間加熱した。放冷した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1.0:1) で精製し黄色の油状物として8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル (294 mg) を得た。そのままTHF (21 ml)、メタノール (21 ml) に溶かし、1N水酸化ナトリウム水溶液 (7 ml) を加えて、70℃で2時間加熱した。0℃に冷却した後水を加え、1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出して有機層を飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸 (200 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89-1.02 (6H, m), 1.30-1.80 (8H, m), 2.58 (2H, br), 3.19 (2H, br), 3.45-3.58 (4H, m), 3.80 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 4.15 (2H, t,  $J=4.6$  Hz), 6.77 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.32-7.46 (4H, m), 7.99 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{27}\text{H}_{35}\text{NO}_4$  Calcd. C, 74.11; H, 8.06; N, 3.20; Found. C, 74.02; H, 7.92; N, 3.15.

#### 【0117】参考例10

85%水酸化カリウム (36.6 g)、テトラブチルアンモニウムブロマイド (9.1 g) のトルエン (400 ml) 懸濁液をディーラーシュタルク装置において終夜還流した。次いで、2-ピペリドン (50.0 g)、ヨードイソブタン (120.7 g) のトルエン (150 ml) 溶液を115℃において滴下した。滴下終了後さらに2.5時間還流した後放冷し、不要物を除去した。母液を水で洗った後、水層をトルエンで抽出した。有機層を合せて硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル) で分離精製して、黄色の油状物として1-イソブチル-2-ピペリドン (9.3 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (6H, d,  $J=6.9$  Hz),

1.75-1.82 (4H, m), 1.90-2.07 (1H, m), 2.37-2.42 (2H, m), 3.19 (2H, d, J=7.8 Hz), 3.24-3.28 (2H, m).

【0118】参考例11

1-イソブチル-2-ピペリドン (8.8 g) にメタンスルホン酸水溶液 (10.9 g/19 ml) を加えて 110℃ で 3 日間還流した。室温に戻した後、水 (10 ml) および炭酸ナトリウム (18.0 g) をゆっくりと加えた。次いで、50℃ で 1 時間攪拌した後、DMSO (13 ml) を加えた。135℃ に加熱した後、5-ブromo-2-フルオロベンズアルデヒド (11.5 g) の DMSO (15 ml) を滴下した。135℃ で 6 時間攪拌した後、0℃ に冷却して 6 N 塩酸で pH=2.5 に調整した。酢酸エチルで抽出した後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=1:1-酢酸エチル) で精製して褐色の油状物として 5-(4-ブromo-2-ホルミル-N-イソブチルアニリノ)ペンタン酸 (15.3 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.52-1.59 (4H, m), 1.77-1.90 (1H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.95 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.10-3.23 (2H, m), 7.04 (1H, d, J=8.8), 7.54 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.88 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.23 (1H, s).

【0119】参考例12

5-(4-ブromo-2-ホルミル-N-イソブチルアニリノ)ペンタン酸 (15.0 g)、炭酸カリウム (7.0 g) の DMF (50 ml) 懸濁液にヨードメタン (8.4 g) の DMF (10 ml) 溶液を窒素雰囲気下、0℃ において滴下した。室温に戻した後、窒素雰囲気下において 2 時間攪拌した。次いで水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1-ヘキサン:酢酸エチル=1:1) で精製して、褐色の油状物として 5-(4-ブromo-2-ホルミル-N-イソブチルアニリノ)ペンタン酸メチル (13.1 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.52-1.55 (4H, m), 1.75-1.90 (1H, m), 2.21-2.29 (2H, m), 2.95 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.10-3.20 (2H, m), 3.64 (3H, s), 7.04 (1H, d, J=8.7), 7.54 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.22 (1H, s).

【0120】参考例13

5-(4-ブromo-2-ホルミル-N-イソブチルアニリノ)ペンタン酸メチル (10.0 g) の炭酸ジメチル (250 ml) 溶液に 28% ナトリウムメトキシドメタノール溶液 (6.8 g) を加え窒素雰囲気下、50℃ で 3 時間加熱した。0℃ に冷却して、1 N 塩酸で中和した後水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩

水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1) で精製し黄色の油状物として 8-ブromo-1-イソブチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル (8.6 g) を得た。8-ブromo-1-イソブチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル (5.0 g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸 (4.8 g)、炭酸カリウム (5.6 g) のトルエン (60 ml)、エタノール (6.0 ml)、水 (6.0 ml) の懸濁液をアルゴン雰囲気下で 30 分攪拌した後テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム

(0.9 g) を加えてアルゴン雰囲気下、105℃ で 3 時間加熱した。放冷した後水を加えて、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン:酢酸エチル=9:1) で精製し黄色の油状物として 8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル (5.43 g) を得た。そのまま THF (50 ml)、メタノール (50 ml) に溶かし、2 N 水酸化ナトリウム水溶液 (23 ml) を加えて、90℃ で 3.5 時間加熱した。0℃ に冷却した後水を加え、1 N 塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出して有機層を飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去し得られた残渣をジイソプロピルエーテル-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸 (1.04 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.89-1.01 (9H, m), 1.30-1.68 (6H, m), 2.10-2.20 (1H, m), 2.50-2.65 (2H, m), 3.07 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.45-3.58 (4H, m), 3.80 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.15 (2H, t, J=4.8 Hz), 6.82 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.33-7.46 (4H, m), 8.01 (1H, s).

元素分析 C<sub>28</sub>H<sub>37</sub>NO<sub>4</sub> Calcd. C, 74.47; H, 8.26; N, 3.10; Found. C, 74.40; H, 8.45; N, 2.71.

【0121】参考例14

水酸化カリウム (85%, 18.6 g)、テトラブチルアンモニウムブロマイド (4.88 g) のトルエン (250 ml) 懸濁液をディーンシュタルク装置を用いて窒素雰囲気下、終夜還流した。80℃ に冷却し、2-ピペリドン (25.0 g)、4-メトキシベンジルクロライド (51.3 g) のトルエン (50 ml) 溶液を滴下した。8 時間還流した後、室温に戻して水、飽和食塩水で洗った。硫酸マグネシウムで乾燥させた後、減圧下で溶



媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝1：1）で精製し、無色の油状物として1-（4-メトキシベンジル）ピペリジン-2-オン（28.8 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.70-1.85 (4H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 3.15-3.25 (2H, m), 3.80 (3H, s), 4.53 (2H, s), 6.85 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.19 (2H, d, J=8.8 Hz).

#### 【0122】参考例15

1-（4-メトキシベンジル）ピペリジン-2-オン（50.0 g）に4N水酸化ナトリウム水溶液（228 ml）を加えた後1日還流した。0℃に冷却した後濃塩酸（76 ml）を加えて中和した。次いで炭酸ナトリウム（53.8 g）、ジメチルスルホキシド（600 ml）を加えた後、135℃において5-ブromo-2-フルオロベンズアルデヒド（38.6 g）を滴下した。5時間還流した後、0℃において3N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して、褐色の油状物として、5-（（4-ブromo-2-ホルミルフェニル）（4-メトキシベンジル）アミノ）ペンタン酸（77.2 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-1.65 (4H, m), 2.25-2.33 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.21 (2H, s), 6.79 (2H, d, J=8.7 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.7 Hz), 7.33 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.7, 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.30 (1H, s).

#### 【0123】参考例16

5-（（4-ブromo-2-ホルミルフェニル）（4-メトキシベンジル）アミノ）ペンタン酸（77.2 g）、炭酸カリウム（30.5 g）のDMF（500 ml）溶液にヨードメタン（36.5 g）のDMF（100 ml）溶液を、窒素雰囲気下、0℃において滴下した。2時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で3回、飽和食塩水で1回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製して褐色の油状物として5-（（4-ブromo-2-ホルミルフェニル）（4-メトキシベンジル）アミノ）ペンタン酸メチル（45.7 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-1.65 (4H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 3.05-3.15 (2H, m), 3.64 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.80 (2H, d, J=8.6 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.05 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.4, 2.6 Hz), 7.90 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.32 (1H, s).

#### 【0124】参考例17

5-（（4-ブromo-2-ホルミルフェニル）（4-メ

トキシベンジル）アミノ）ペンタン酸メチル（45.7 g）の炭酸ジメチル（900 ml）溶液にナトリウムメトキサイドメタノール溶液（28%, 26.4 g）を加えた後、窒素雰囲気下、50℃で6時間攪拌した。0℃に冷却した後、水を加え、1N塩酸で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として8-ブromo-1-（4-メトキシベンジル）-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル（32.2 g）を得た。m.p. 130.5-132.0℃.

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.40-1.50 (2H, m), 2.57 (2H, t, J=4.0 Hz), 3.47 (2H, t, J=3.8 Hz), 3.80 (3H, s), 4.39 (2H, s), 6.54 (1H, d, J=6.0 Hz), 6.88 (2H, d, J=5.6 Hz), 7.07-7.13 (3H, m), 7.26 (1H, d, J=1.6 Hz), 7.74 (1H, s).

#### 【0125】参考例18

8-ブromo-1-（4-メトキシベンジル）-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル（10.0 g）のトルエン（50 ml）溶液にトリフルオロ酢酸（50 ml）を加え、65℃で2時間攪拌した。減圧下で溶媒を留去した後、0℃で水を加えて炭酸カリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）で精製した。得られた固体をヘキサンで洗って黄色の結晶として8-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル（6.59 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.38-1.50 (2H, m), 2.72 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.49 (2H, t, J=5.8 Hz), 3.78 (3H, s), 6.34 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.06-7.11 (2H, m), 7.63 (1H, s).

#### 【0126】参考例19

8-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル（6.0 g）、4-（2-ブトキシエトキシ）フェニルホウ酸（6.26 g）炭酸カリウム（7.28 g）のトルエン（100 ml）、エタノール（10 ml）、水（10 ml）懸濁液をアルゴン雰囲気下1時間攪拌した後、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（1.17 g）を加えて6時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝9：1→ヘキサン：酢酸エチル＝4：1）で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して、



黄色の固体として8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル(3.33g)を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.4\text{Hz}$ ), 1.30-1.70 (6H, m), 2.77 (2H, t,  $J=6.2\text{Hz}$ ), 3.51-3.58 (4H, m), 3.77-3.82 (5H, m), 3.93 (1H, br), 4.14 (2H, t,  $J=4.2\text{Hz}$ ), 6.52 (1H, d,  $J=8.0\text{Hz}$ ), 6.94 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.21-7.29 (2H, m), 7.41 (2H, d,  $J=8.8\text{Hz}$ ), 7.81 (1H, s).

#### 【0127】参考例20

水素化ナトリウム(530mg)のDMF(10ml)溶液に8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル(1.8g)のDMF(20ml)溶液を0℃、窒素雰囲気下において滴下した。室温に戻して1時間攪拌した後、3-ブロモ-2-メチルプロペン(1.33ml)、ヨウ化ナトリウム(1.98g)を加えた後、100℃で終夜攪拌した。室温に戻した後、水と飽和食塩水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=12:1→ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製した。得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-(2-メチル-2-プロペン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル(1.64g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.5\text{Hz}$ ), 1.35-1.50 (4H, m), 1.55-1.63 (2H, m), 1.78 (3H, s), 2.55 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.46 (2H, t,  $J=5.7\text{Hz}$ ), 3.54 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.70 (2H, s), 3.77-3.80 (5H, m), 4.14 (2H, t,  $J=5.1\text{Hz}$ ), 4.76 (1H, s), 4.89 (1H, s), 6.68 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.93 (2H, d,  $J=7\text{Hz}$ ), 7.31-7.35 (2H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.7\text{Hz}$ ), 7.88 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_{29}\text{H}_{37}\text{NO}_4$  Calcd. C, 75.13; H, 8.04; N, 3.02; Found C, 74.88; H, 8.19; N, 3.00.

#### 【0128】参考例21

8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-(2-メチル-2-プロペン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル(1.65g)にテトラヒドロフラン(45ml)、メタノール(45ml)を加えた後、1N水酸化ナトリウム水溶液(15ml)を加えて60℃で終夜攪拌した。0℃に冷却した後、水を加えて1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶

して黄色の結晶として8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-(2-メチル-2-プロペン-1-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸(0.97g)を得た。

m.p. 132.5-134.5℃.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.2\text{Hz}$ ), 1.30-1.65 (6H, m), 1.79 (3H, s), 2.57 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.45-3.55 (2H, m), 3.54 (2H, t,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 3.71 (2H, s), 3.79 (2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 4.14 (2H, t,  $J=4.5\text{Hz}$ ), 4.76 (1H, s), 4.90 (1H, s), 6.68 (1H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 6.94 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 7.33-7.37 (2H, m), 7.42 (2H, d,  $J=8.4\text{Hz}$ ), 8.01 (1H, s).

#### 【0129】参考例22

2-ブロモ-5-フルオロトルエン(20g)の乾燥テトラヒドロフラン(200ml)溶液に、リチウムジイソプロピルアミド(2.0M、ヘプタン-テトラヒドロフラン-エチルベンゼン溶液、52.9ml)をアルゴン雰囲気下、-78℃において滴下した。そのまま2時間攪拌した後、DMF(41ml)の乾燥テトラヒドロフラン(50ml)溶液を滴下した。室温に戻して1時間攪拌した後、水を加えて1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出した後飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=24:1)で精製し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルベンズアルデヒド(9.39g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  2.47 (3H, s), 7.09 (1H, d,  $J=8.6\text{Hz}$ ), 8.09 (1H, d,  $J=6.6\text{Hz}$ ), 10.25 (1H, s).

元素分析 $\text{C}_8\text{H}_6\text{OFBr}$  Calcd. C, 44.27; H, 2.79; Found C, 44.29; H, 2.79.

#### 【0130】参考例23

4-メトキシベンズアルデヒド(3.31g)、5-アミノ吉草酸(2.85g)のメタノール(40ml)溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液(24.3ml)、パラジウムカーボン(10%、600mg)を加えた後、水素雰囲気下1日攪拌した。不溶物を濾去した後、0℃において1N塩酸(24.3ml)で中和し溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣にDMSO(50ml)、水(37.5ml)、炭酸ナトリウム(6.45g)を加えた後、135℃において5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルベンズアルデヒド(4.4g)のDMSO(25ml)溶液を滴下した。そのまま終夜攪拌した後、0℃に冷却して水を加えてから1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=2:1→ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製して褐色の油状物として5-

(4-ブロモ-2-ホルミル-5-メチルフェニル)  
(4-メトキシベンジル) アミノ) ペンタン酸 (3.6  
g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.50-1.65 (4H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.99-3.06 (2H, m), 3.78 (3H, s), 4.20 (2H, s), 6.81 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, s), 7.07 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, s), 10.28 (1H, s).

【0131】参考例24

5-((4-ブロモ-2-ホルミル-5-メチルフェニル)  
(4-メトキシベンジル) アミノ) ペンタン酸  
(3.5 g)、炭酸カリウム (1.34 g) の DMF (30 ml) 溶液にヨードメタン (1.6 g) の DMF (10 ml) 溶液を、窒素雰囲気下、0℃において滴下した。室温に戻して2時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で5回、飽和食塩水で1回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して褐色の油状物として5-((4-ブロモ-2-ホルミル-5-メチルフェニル)  
(4-メトキシベンジル) アミノ) ペンタン酸メチル (3.5 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.45-1.65 (4H, m), 2.20-2.35 (2H, m), 2.39 (3H, s), 2.98-3.10 (2H, m), 3.63 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.20 (2H, s), 6.81 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 6.96 (1H, s), 7.07 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.93 (1H, s), 10.28 (1H, s).

【0132】参考例25

5-((4-ブロモ-2-ホルミル-5-メチルフェニル)  
(4-メトキシベンジル) アミノ) ペンタン酸メチル (3.4 g) の炭酸ジメチル (50 ml) 溶液にナトリウムメトキシドメタノール溶液 (28%、1.9 g) を加えた後、窒素雰囲気下、50℃で3時間攪拌した。0℃に冷却した後、水を加え、1 N塩酸で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=8:1) で精製し褐色の油状物として8-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-9-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル (2.42 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.40-1.55 (2H, m), 2.20 (3H, s), 2.55 (2H, t,  $J=6.3\text{ Hz}$ ), 3.43 (2H, t,  $J=5.7\text{ Hz}$ ), 3.79 (3H, s), 3.80 (3H, s), 4.38 (2H, s), 6.53 (1H, s), 6.88 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.08 (2H, d,  $J=9.0\text{ Hz}$ ), 7.28 (1H, s), 7.72 (1H, s).

【0133】参考例26

8-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-9-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル (2.4 g) のトルエン (12 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (12 ml) を加え、窒素雰囲気下65℃で1.5時間攪拌した。減圧下で溶媒

を留去した後、0℃で水を加えて炭酸カリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をフラッシュシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル19:1→6:1) で精製し黄色の油状物を得た。そのまま1,2-ジクロロエタン (30 ml) に溶かし、イソブチルアルデヒド (2.01 g)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3.55 g) を加えた後終夜攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=8:1) で精製して黄色の油状物として8-ブロモ-1-イソブチル-9-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル (920 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.97 (6H, d,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 2.05-2.20 (1H, m), 2.31 (3H, s), 2.45-2.55 (2H, m), 2.98 (2H, d,  $J=7.8\text{ Hz}$ ), 3.38-3.42 (2H, m), 3.77 (3H, s), 6.59 (1H, s), 7.23 (1H, s), 7.67 (1H, s).

【0134】参考例27

8-ブロモ-1-イソブチル-9-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル (900 mg)、4-(2-ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (759 mg) 炭酸カリウム (883 mg) のトルエン (20 ml)、エタノール (2 ml)、水 (2 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下1時間攪拌した後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (142 mg) を加えて6時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=30:1→6:1) で精製し黄色の油状物として8-(4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル)-1-イソブチル-9-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル (790 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.90-1.02 (9H, m), 1.30-1.70 (6H, m), 2.10-2.25 (4H, m), 2.40-2.50 (2H, m), 3.06 (2H, d,  $J=7.4\text{ Hz}$ ), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55 (2H, t,  $J=7.0\text{ Hz}$ ), 3.77 (3H, s), 3.80 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 4.15 (2H, t,  $J=6.6\text{ Hz}$ ), 6.63 (1H, s), 6.93 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.00 (1H, s), 7.20 (2H, d,  $J=8.8\text{ Hz}$ ), 7.81 (1H, s).

【0135】参考例28

8-(4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル)-1-イソブチル-9-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル (770

mg) にテトラヒドロフラン (15 ml)、メタノール (15 ml) を加えた後、1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (4.8 ml) を加えて 90℃ で終夜撹拌した。0℃ に冷却した後、水を加えて 1 N 塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-イソブチル-9-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾニン-5-カルボン酸 (408 mg) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.01 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.34-1.65 (6H, m), 2.10-2.25 (1H, m), 2.24 (3H, s), 2.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.07 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.45-3.50 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=5.1 Hz), 4.15 (2H, t, J=5.1 Hz), 6.63 (1H, s), 6.93 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.01 (1H, s), 7.20 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.92 (1H, s). 元素分析 C<sub>29</sub>H<sub>40</sub>NO<sub>4</sub> Calcd. C, 74.64; H, 8.64; N, 3.00; Found C, 74.76; H, 8.45; N, 2.95.

#### 【0136】参考例 29

4-メトキシベンズアルデヒド (20.8 g)、6-アミノヘキサン酸 (20.0 g) のメタノール (240 ml) 溶液に 1 N 水酸化ナトリウム水溶液 (152.5 ml)、パラジウムカーボン (10%、4.15 g) を加えた後、水素雰囲気下 1 日撹拌した。不溶物を濾去した後、0℃ において 6 N 塩酸 (25.4 ml) で中和し溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣に DMSO (170 ml)、水 (114 ml)、炭酸ナトリウム (40.4 g) を加えた後、135℃ において 5-ブロモ-2-フルオロベンズアルデヒド (25.8 g) の DMSO (52 ml) 溶液を滴下した。そのまま終夜加熱撹拌した後、0℃ に冷却して水を加えてから 6 N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 2 回、飽和食塩水で 1 回洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=2:1 → ヘキサン: 酢酸エチル=1:1) で精製して褐色の油状物として 6-(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル)(4-メトキシベンジル)アミノヘキサン酸 (32.5 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.70 (6H, m), 2.30 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.06 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.78 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.05 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.90 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.31 (1H, s).

#### 【0137】参考例 30

6-(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル)(4-メトキシベンジル)アミノヘキサン酸 (32.0 g)、

炭酸カリウム (12.2 g) の DMF (300 ml) 溶液にヨードメタン (14.6 g) の DMF (100 ml) 溶液を、窒素雰囲気下、0℃ において滴下した。室温に戻して 2 時間撹拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で 5 回、飽和食塩水で 1 回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して褐色の油状物として 6-(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル)(4-メトキシベンジル)アミノヘキサン酸メチル (30.5 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.35 (2H, m), 1.40-1.65 (4H, m), 2.25 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.06 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.65 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.8, 2.6 Hz), 7.90 (1H, d, J=2.6 Hz), 10.31 (1H, s).

#### 【0138】参考例 31

6-(4-ブロモ-2-ホルミルフェニル)(4-メトキシベンジル)アミノヘキサン酸メチル (29.4 g) の炭酸ジメチル (950 ml) 溶液にナトリウムメトキサイドメタノール溶液 (28%、16.5 g) を加えた後、窒素雰囲気下、50℃ で 3 時間撹拌した。0℃ に冷却した後、水を加え、1 N 塩酸で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=12:1) で精製し黄色の油状物として 9-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゾニン-6-カルボン酸メチル (12.8 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.50-1.68 (2H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.25 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.16 (2H, t, J=6.3 Hz), 3.80 (3H, s), 3.85 (3H, s), 4.14 (2H, s), 6.83 (2H, d, J=8.1 Hz), 6.91 (1H, d, J=7.8 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.1 Hz), 7.24-7.27 (2H, m), 7.58 (1H, s).

#### 【0139】参考例 32

9-ブロモ-1-(4-メトキシベンジル)-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゾニン-6-カルボン酸メチル (12.5 g) のトルエン (62.5 ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (62.5 ml) を加え、窒素雰囲気下 80℃ で 7 時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去した後、0℃ で水を加えて炭酸カリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル=9:1) で精製しヘキサン: 酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として 9-ブロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゾニン-6-カルボン酸メチル (7.4 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  1.60-1.80 (4H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 3.15-3.30 (2H, m), 3.65-3.80 (2H, m), 3.83 (3H, s), 6.88 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.10 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.28 (1H, dd,  $J=8.8, 2.2$  Hz), 7.54 (1H, s).

【0140】参考例33

9-プロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゾニン-6-カルボン酸メチル (2.0 g) の1,2-ジクロロエタン (20 ml) 溶液にプロピオンアルデヒド (1.87 g)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4.11 g) を加えた後終夜撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製して黄色の油状物として9-プロモ-1-アロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゾニン-6-カルボン酸メチル (2.15 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.40-1.90 (6H, m), 2.25 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 2.95 (2H, t,  $J=8.0$  Hz), 3.13 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.81 (3H, s), 6.88 (1H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.23-7.32 (2H, m), 7.60 (1H, s).

【0141】参考例34

9-プロモ-1-アロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゾニン-6-カルボン酸メチル (2.1 g)、4-(2-ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (1.84 g) 炭酸カリウム (2.14 g) のトルエン (25 ml)、エタノール (2.5 ml)、水 (2.5 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下1時間撹拌した後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (343 mg) を加えて5時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 19:1 → ヘキサン: 酢酸エチル = 9:1) で精製し黄色の油状物として9-(4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル)-1-アロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゾニン-6-カルボン酸メチル (2.18 g) を得た。  
 $^1\text{H-NMR}$  (200MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.89-0.97 (6H, m), 1.30-1.95 (10H, m), 2.33 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 3.00-3.08 (2H, m), 3.21 (2H, t,  $J=6.2$  Hz), 3.55 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.77-3.83 (5H, m), 4.15 (2H, t,  $J=4.2$  Hz), 6.96 (2H, d,  $J=8.8$  Hz), 7.03 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J=2.2$  Hz), 7.39-7.48 (3H, m), 7.77 (1H, s).

【0142】参考例35

9-(4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル)-1-

アロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゾニン-6-カルボン酸メチル (2.1 g) にテトラヒドロフラン (27 ml)、メタノール (27 ml) を加えた後、1N水酸化ナトリウム水溶液 (9 ml) を加えて90℃で7時間撹拌した。0℃に冷却した後、水を加えて1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として9-(4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル)-1-アロピル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゾニン-6-カルボン酸 (1.07 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.91-0.97 (6H, m), 1.33-1.93 (10H, m), 2.36 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.05-3.10 (2H, m), 3.24 (2H, t,  $J=6.3$  Hz), 3.55 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.80 (2H, t,  $J=5.1$  Hz), 4.16 (2H, t,  $J=5.1$  Hz), 6.97 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.04 (1H, d,  $J=9.0$  Hz), 7.35 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.42-7.49 (3H, m), 7.92 (1H, s).

元素分析  $\text{C}_{28}\text{H}_{37}\text{NO}_4$  Calcd. C, 74.47; H, 8.26; N, 3.10; Found C, 74.44; H, 8.18; N, 2.82.

【0143】参考例36

9-プロモ-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゾニン-6-カルボン酸メチル (2.0 g) の1,2-ジクロロエタン (20 ml) 溶液にイソブチルアルデヒド (2.32 g)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (4.11 g) を加えた後終夜撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 4:1) で精製して黄色の油状物として9-プロモ-1-イソブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゾニン-6-カルボン酸メチル (2.14 g) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.84 (6H, d,  $J=6.6$  Hz), 1.50-1.75 (5H, m), 2.19 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 2.64 (2H, d,  $J=7.2$  Hz), 3.06 (2H, t,  $J=5.7$  Hz), 3.81 (3H, s), 7.05 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.21 (1H, d,  $J=2.1$  Hz), 7.34 (1H, dd,  $J=8.4, 2.1$  Hz), 7.57 (1H, s).

【0144】参考例37

9-プロモ-1-イソブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゾニン-6-カルボン酸メチル (2.1 g)、4-(2-ブトキシエトキシ) フェニルホウ酸 (1.77 g) 炭酸カリウム (2.06 g) のトルエン (25 ml)、エタノール (2.5 ml)、水 (2.5 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下1時間撹拌した後、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (332 mg) を加えて5時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和

食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝19：1→ヘキサン：酢酸エチル＝9：1）で精製し黄色の油状物として9-（4-（2-ブトキシエトキシ）フェニル）-1-イソブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゾニン-6-カルボン酸メチル（2.7 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86-0.97 (9H, m), 1.30-1.80 (9H, m), 2.20-2.30 (2H, m), 2.73 (2H, d, J=7.4 Hz), 3.09-3.15 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.78-3.82 (5H, m), 4.16 (2H, t, J=4.8 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.19 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.26-7.29 (1H, m), 7.42-7.50 (3H, m), 7.72 (1H, s).

#### 【0145】参考例38

9-（4-（2-ブトキシエトキシ）フェニル）-1-イソブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゾニン-6-カルボン酸メチル（2.65 g）にテトラヒドロフラン（35 ml）、メタノール（35 ml）を加えた後、1N水酸化ナトリウム水溶液（11.4 ml）を加えて90℃で7時間攪拌した。0℃に冷却した後、水を加えて1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して黄色の油状物として9-（4-（2-ブトキシエトキシ）フェニル）-1-イソブチル-2,3,4,5-テトラヒドロ-1H-1-ベンゾアゾニン-6-カルボン酸（2.5 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.86-0.96 (9H, m), 1.30-1.85 (9H, m), 2.25-2.35 (2H, m), 2.75 (2H, d, J=7.2 Hz), 3.14 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.20 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.31 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.45-7.50 (3H, m), 7.86 (1H, s).

#### 【0146】参考例39

4-メトキシベンズアルデヒド（20.0 g）、7-アミノヘプタン酸（18.8 g）のメタノール（240 ml）溶液に1N水酸化ナトリウム水溶液（138 ml）、パラジウムカーボン（10%、4.0 g）を加えた後、水素雰囲気下1日攪拌した。不溶物を濾去した後、0℃において6N塩酸（23 ml）で中和し溶媒を減圧下で留去した。得られた残渣にDMSO（160 ml）、水（107 ml）、炭酸ナトリウム（36.5 g）を加えた後、135℃、窒素雰囲気下において5-ブromo-2-フルオロベンズアルデヒド（23.3 g）のDMSO（50 ml）溶液を滴下した。そのまま終夜加熱攪拌した後、0℃に冷却して水を加えて6N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で2回、飽和食塩水で1回洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させ

た。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1→酢酸エチル）で分離精製して褐色の油状物として7-（（4-ブromo-2-ホルミルフェニル）（4-メトキシベンジル）アミノ）ヘプタン酸（41.5 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.15-1.65 (8H, m), 2.31 (2H, t, J=7.8 Hz), 3.05 (2H, t, J=7.4 Hz), 3.78 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.81 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.98 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.54 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.89 (1H, d, J=2.2 Hz), 10.30 (1H, s).

#### 【0147】参考例40

7-（（4-ブromo-2-ホルミルフェニル）（4-メトキシベンジル）アミノ）ヘプタン酸（41.0 g）、炭酸カリウム（15.2 g）のDMF（400 ml）溶液にヨードメタン（18.2 g）のDMF（100 ml）溶液を、窒素雰囲気下、0℃において滴下した。室温に戻して2時間攪拌した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を水で5回、飽和食塩水で1回洗った後硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して褐色の油状物として7-（（4-ブromo-2-ホルミルフェニル）（4-メトキシベンジル）アミノ）ヘプタン酸メチル（40.8 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.35 (4H, m), 1.40-1.65 (4H, m), 2.26 (2H, t, J=7.6 Hz), 3.05 (2H, t, J=7.2 Hz), 3.65 (3H, s), 3.78 (3H, s), 4.22 (2H, s), 6.81 (2H, d, J=8.4 Hz), 6.97 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.06 (2H, d, J=8.4 Hz), 7.53 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.89 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.30 (1H, s).

#### 【0148】参考例41

7-（（4-ブromo-2-ホルミルフェニル）（4-メトキシベンジル）アミノ）ヘプタン酸メチル（39.5 g）の炭酸ジメチル（1000 ml）溶液にナトリウムメトキシサイドメタノール溶液（28%、21.4 g）を加えた後、窒素雰囲気下、50℃で終夜攪拌した。0℃に冷却した後、水を加え、1N塩酸で中和し酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝12：1）で精製し黄色の油状物として10-ブromo-1-（4-メトキシベンジル）-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン-7-カルボン酸メチル（9.85 g）を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.20-1.35 (2H, m), 1.40-1.65 (4H, m), 2.11 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.87 (2H, t, J=6.2 Hz), 3.78 (3H, s), 3.82 (2H, s), 3.84 (3H, s), 6.77 (2H, d, J=8.8 Hz), 6.98-7.02 (3H, m), 7.17 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.36 (1H, dd, J=8.8, 2.2 Hz), 7.45 (1H, s).

## 【0149】参考例42

10-ブromo-1-(4-メトキシベンジル)-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン-7-カルボン酸メチル(9.5g)のトルエン(50ml)溶液にトリフルオロ酢酸(50ml)を加え、窒素雰囲気下80℃で6時間撹拌した。減圧下で溶媒を留去した後、0℃で水を加えて炭酸カリウムで中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し黄色の油状物として10-ブromo-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン-7-カルボン酸メチル(6.9g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.45-1.85 (6H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 3.25-3.40 (2H, m), 3.68 (1H, br), 3.82 (3H, s), 6.76 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.10 (1H, d, J=2.0 Hz), 7.29 (1H, dd, J=8.8, 2.0 Hz), 7.46 (1H, s).

## 【0150】参考例43

10-ブromo-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン-7-カルボン酸メチル(2.0g)の1,2-ジクロロエタン(30ml)溶液にプロピオンアルデヒド(1.79g)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(3.92g)を加えた後終夜撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して黄色の油状物として10-ブromo-1-アプロビル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン-7-カルボン酸メチル(1.95g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.78 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.20-1.65 (8H, m), 2.09 (2H, t, J=6.4 Hz), 2.69-2.76 (2H, m), 2.97 (2H, t, J=4.8 Hz), 3.80 (3H, s), 7.08 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.17 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.38 (1H, dd, J=8.4, 2.2 Hz), 7.55 (1H, s).

## 【0151】参考例44

10-ブromo-1-アプロビル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン-7-カルボン酸メチル(1.86g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸(1.57g)、炭酸カリウム(1.82g)のトルエン(20ml)、エタノール(2.0ml)、水(2.0ml)懸濁液をアルゴン雰囲気下1時間撹拌した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(294mg)を加えて5時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロ

マトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=19:1→ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し黄色の油状物として10-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-アプロビル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン-7-カルボン酸メチル(2.21g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.80 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.93 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.20-1.67 (12H, m), 2.10-2.20 (2H, m), 2.74-2.82 (2H, m), 2.95-3.05 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.78-3.83 (5H, m), 4.16 (2H, t, J=4.6 Hz), 6.97 (2H, d, J=9.2 Hz), 7.22-7.26 (2H, m), 7.45-7.51 (3H, m), 7.71 (1H, s).

## 【0152】参考例45

10-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-アプロビル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン-7-カルボン酸メチル(2.09g)にテトラヒドロフラン(30ml)、メタノール(30ml)を加えた後、1N水酸化ナトリウム水溶液(9ml)を加えて90℃で18時間撹拌した。0℃に冷却した後、水を加えて1N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して黄色の油状物として10-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-アプロビル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン-7-カルボン酸(2.03g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.81 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.93 (3H, t, J=6.8 Hz), 1.23-1.80 (12H, m), 2.10-2.22 (2H, m), 2.75-2.83 (2H, m), 3.00-3.10 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.24-7.28 (2H, m), 7.46-7.51 (3H, m), 7.84 (1H, s).

## 【0153】参考例46

10-ブromo-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン-7-カルボン酸メチル(2.0g)の1,2-ジクロロエタン(30ml)溶液にイソブチルアルデヒド(2.22g)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(3.92g)を加えた後終夜撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=4:1)で精製して黄色の油状物として10-ブromo-1-イソブチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン-7-カルボン酸メチル(2.2g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.82 (6H, d, J=6.6 Hz), 1.10-1.75 (7H, m), 2.12 (2H, t, J=6.2 Hz), 2.60 (2H, d, J=7.0 Hz), 2.93 (2H, t, J=5.6 Hz), 3.79 (3H,

s), 7.09-7.14 (2H, m), 7.38 (1H, dd, J=8.8, 2.4 Hz), 7.60 (1H, s).

【0154】参考例47

10-ブromo-1-イソブチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン-7-カルボン酸メチル (2.1 g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸 (1.71 g) 炭酸カリウム (1.99 g) のトルエン (25 ml)、エタノール (2.5 ml)、水 (2.5 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下1時間攪拌した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (319 mg) を加えて5時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=19:1→ヘキサン:酢酸エチル=9:1)で精製し黄色の油状物として10-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-イソブチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン-7-カルボン酸メチル (2.44 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.84-0.97 (9H, m), 1.15-1.80 (11H, m), 2.10-2.25 (2H, m), 2.65 (2H, d, J=7.0 Hz), 2.90-3.05 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.78-3.83 (5H, m), 4.16 (2H, t, J=4.6 Hz), 6.97 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.18 (1H, d, J=1.8 Hz), 7.28 (1H, d, J=8.8 Hz), 7.45-7.51 (3H, m), 7.76 (1H, s).

【0155】参考例48

10-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-イソブチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン-7-カルボン酸メチル (2.33 g) にテトラヒドロフラン (30 ml)、メタノール (30 ml) を加えた後、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (9.4 ml) を加えて90℃で17時間攪拌した。0℃に冷却した後、水を加えて1 N塩酸で中和した。酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として10-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-イソブチル-1,2,3,4,5,6-ヘキサヒドロ-1-ベンゾアゼチン-7-カルボン酸 (2.21 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.85-0.97 (9H, m), 1.20-1.80 (11H, m), 2.15-2.27 (2H, m), 2.67 (2H, d, J=7.0 Hz), 2.90-3.05 (2H, m), 3.55 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.81 (2H, t, J=4.8 Hz), 4.16 (2H, t, J=4.8 Hz), 6.98 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.20 (1H, d, J=2.2 Hz), 7.29 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.47-7.51 (3H, m), 7.91 (1H, s).

元素分析 C<sub>30</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub> Calcd. C, 75.12; H, 8.62; N, 2.92; Found C, 75.25; H, 8.59; N, 2.79.

【0156】参考例49

無水酢酸 (12.2 ml) にギ酸 (5.96 ml) を0℃において加えた後、窒素雰囲気下、55℃で2時間攪拌した。0℃に冷却した後、THF (150 ml) を加え、さらに8-ブromo-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル (8.5 g) のTHF (100 ml) 溶液を窒素雰囲気下滴下した。室温に戻して5時間攪拌した後、溶媒を減圧下で留去した。酢酸エチルで薄めた後、飽和炭酸水素ナトリウム、水、飽和食塩水で洗った。硫酸マグネシウムで乾燥させた後減圧下で溶媒を留去して得られた残渣を、ヘキサンで洗い、無色の結晶として8-ブromo-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル (8.3 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 1.73-1.78 (3H, m), 2.36 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.70 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.81 (3H, s), 7.15 (1H, d, J=5.2 Hz), 7.52-7.55 (3H, m), 7.87 (1H, s).

【0157】参考例50

8-ブromo-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル (8.25 g)、4-(2-ブトキシエトキシ)フェニルホウ酸 (7.88 g) 炭酸カリウム (9.15 g) のトルエン (120 ml)、エタノール (12 ml)、水 (12 ml) 懸濁液をアルゴン雰囲気下1時間攪拌した後、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (1.47 g) を加えて5時間還流した。室温に戻した後、水を加えて酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=3:1→ヘキサン:酢酸エチル=1:1)で精製し、酢酸エチル-ジイソプロピルエーテルから再結晶して無色の結晶として8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル (5.83 g) を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.5 Hz), 1.34-1.46 (2H, m), 1.55-1.66 (2H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 2.39-2.43 (2H, m), 3.56 (2H, t, J=6.6 Hz), 3.76 (2H, t, J=5.4 Hz), 3.80-3.83 (5H, m), 4.18 (2H, t, J=5.1 Hz), 7.02 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.31 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.59 (1H, dd, J=8.4, 2.1 Hz), 7.48-7.53 (3H, m), 7.71 (1H, s), 7.97 (1H, s).

【0158】参考例51

8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル (4.5 g) にテトラヒドロフラン (66 ml)、メタノール (66 ml) を加えた後、1 N水酸化ナトリウム水溶液 (22 ml) を加えて90℃で19時間攪拌した。0℃に冷却した後、水



を加えて1N塩酸で中和した、酢酸エチルで抽出した後、有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去し、ヘキサン-酢酸エチルから再結晶して黄色の結晶として8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-ホルミル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸(2.21g)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.94 (3H, t,  $J=7.5$  Hz), 1.34-1.46 (2H, m), 1.57-1.66 (2H, m), 1.75-1.90 (2H, m), 2.41-2.44 (2H, m), 3.56 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.76-3.84 (4H, m), 4.18 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 7.03 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.32 (1H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.49-7.56 (3H, m), 7.60 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz), 7.83 (1H, s), 8.01 (1H, s).

#### 【0159】参考例52

8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル(500mg)の1,2-ジクロロエタン(20ml)溶液に1-メチルピラゾール-4-カルボキシアルデヒド(672mg)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(776mg)、酢酸(0.35ml)を加えた後終夜撹拌した、水を加えて酢酸エチルで抽出した後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=1:1→ヘキサン:酢酸エチル=1:3)で精製して黄色の油状物を得た。そのままテトラヒドロフラン(36ml)、メタノール(36ml)に溶解した後、1N水酸化ナトリウム水溶液(12ml)を加えて、終夜撹拌した。0℃において水を加えた後1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣をヘキサンで洗い、黄色の結晶として8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-(1-メチルピラゾール-4-イル)メチル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸(495mg)を得た。

m.p. 162.0-164.0℃.

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.24-1.70 (6H, m), 2.55-2.65 (2H, m), 3.50-3.60 (4H, m), 3.80 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 3.87 (3H, s), 4.14 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 4.34 (2H, s), 6.87 (1H, d,  $J=9.9$  Hz), 6.95 (2H, d,  $J=9.3$  Hz), 7.24 (1H, s), 7.35-7.44 (5H, m), 7.98 (1H, s).

#### 【0160】参考例53

8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル(500mg)、ピバリン酸銅(108mg)のジクロロメタン(10ml)溶液にトリフェニル

ビスマスジアセテート(1.36g)を加えた後、2日間撹拌した。3N塩酸(10ml)を加えて30分撹拌した後、0℃において1N水酸化ナトリウム水溶液(30ml)を加えた。酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗い硫酸マグネシウムで乾燥させた。減圧下で溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル=9:1→酢酸エチル)で精製し黄色の油状物として8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル(238mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.34-1.46 (2H, m), 1.50-1.70 (4H, m), 2.42-2.52 (2H, m), 3.56 (2H, t,  $J=6.6$  Hz), 3.77 (3H, s), 3.80-3.87 (4H, m), 4.17 (2H, t,  $J=4.2$  Hz), 6.81-6.86 (3H, m), 6.99 (2H, d,  $J=8.4$  Hz), 7.14-7.25 (3H, m), 7.42 (1H, dd,  $J=8.7, 2.4$  Hz), 7.49-7.52 (3H, m), 7.74 (1H, s).

#### 【0161】参考例54

8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル(230mg)をテトラヒドロフラン(15ml)、メタノール(15ml)に溶解した後、1N水酸化ナトリウム水溶液(5ml)を加えて、90℃で3時間撹拌した。0℃において水を加えた後1N塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗った後、硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して黄色のアモルファスとして8-(4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル)-1-フェニル-1,2,3,4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸(220mg)を得た。

$^1\text{H-NMR}$  (300MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  0.93 (3H, t,  $J=7.2$  Hz), 1.34-1.70 (6H, m), 2.45-2.55 (2H, m), 3.55 (2H, t,  $J=6.9$  Hz), 3.81 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 3.85-3.90 (2H, m), 4.16 (2H, t,  $J=4.8$  Hz), 6.80-6.85 (3H, m), 6.98 (2H, d,  $J=8.7$  Hz), 7.13-7.26 (3H, m), 7.42 (1H, dd,  $J=8.4, 2.4$  Hz), 7.47-7.50 (3H, m), 7.84 (1H, s).

#### 【0162】参考例55

4-アミノ-2-メチルチオフェノール(500mg)、トリエチルアミン(3.0ml)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に5-クロロメチル-1-アロピルイミダゾール塩酸塩(847mg)のメタノール(5ml)溶液を0℃、アルゴン雰囲気下において滴下した後、室温に戻して3時間撹拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル1:1→酢酸エチル)で精製しヘキサン-酢酸エチルから再結晶して無色の結晶として3-

メチル-4-[(1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル]スルファニル]アニリン(601mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.77-1.89 (2H, m), 2.21 (3H, s), 3.69 (2H, br), 3.80 (2H, s), 3.90 (2H, t, J=7.2 Hz), 6.43 (1H, dd, J=8.1, 2.4 Hz), 6.52 (1H, d, J=2.4 Hz), 6.58 (1H, s), 7.09 (1H, d, J=8.1 Hz), 7.41 (1H, s).

【0163】参考例56

4-アミノ-2-メチルチオフェノール(500mg)、トリエチルアミン(3.0ml)のテトラヒドロフラン(15ml)溶液に5-クロロメチル-4-メチル-1-プロピルイミダゾール塩酸塩(908mg)のメタノール(5ml)溶液を0℃、アルゴン雰囲気下において滴下した後、室温に戻して3時間攪拌した。水を加えて酢酸エチルで抽出し有機層を飽和食塩水で洗って硫酸マグネシウムで乾燥させた。溶媒を減圧下で留去して得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン:酢酸エチル1:1→酢酸エチル)で精製し褐色の粉末として3-メチル-4-[(4-メチル-1-プロピルイミダゾール-5-イル)メチル]スルファニル]アニリン(301mg)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.96 (3H, t, J=7.2 Hz), 1.74 (3H, s), 1.76-1.88 (2H, m), 2.18 (3H, s), 3.69 (2H, br), 3.75 (2H, s), 3.84 (2H, t, J=7.2 Hz), 6.42 (1H, dd, J=8.4, 2.4 Hz), 6.52 (1H, d, J=2.4 Hz), 7.06 (1H, d, J=8.4 Hz), 7.34 (1H, s).

【0164】参考例57

アルゴン雰囲気下、8-ブロモ-1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボン酸メチル(1.3g)、4-(2-プロポキシエトキシ)フェニルホウ酸(1.07g)および炭酸カリウム(1.02g)のトルエン-エタノール-水(40-4-4ml)混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.21g)を加え、5時間加熱還流した。室温まで冷却後、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン1:49→1:19→1:9)で分離精製し、黄色の油状物として1-イソブチル-8-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボン酸メチル(1.20g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.99 (6H, d, J=6.4 Hz), 1.40-1.51 (2H, m), 1.55-1.70 (2H, m), 2.06-2.26 (1H, m), 2.51-2.57 (2H, m), 3.06 (2H, d, J=6.8 Hz), 3.45-3.54 (4H, m), 3.78-3.83 (5H, m), 4.15 (2H, t, J=5.1 Hz), 6.81 (1H, d, J=8.6 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.31-7.46 (4H, m),

7.88 (1H, s), H.

【0165】参考例58

1-イソブチル-8-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボン酸メチル(1.20g)のエタノール-THF(10-5ml)混合溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液(5.2ml)を加えた。60℃で16時間攪拌後、0℃に冷却し1N塩酸(6ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、黄色の結晶として1-イソブチル-8-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボン酸(0.96g)を得た。  
mp 142-144℃.

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.00 (6H, d, J=7.0 Hz), 1.40-1.54 (2H, m), 1.56-1.73 (2H, m), 2.06-2.29 (1H, m), 2.48-2.61 (2H, m), 3.07 (2H, d, J=7.6 Hz), 3.48-3.54 (4H, m), 3.80 (2H, t, J=5.0 Hz), 4.15 (2H, t, J=5.0 Hz), 6.84 (1H, d, J=8.8 Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.33-7.46 (4H, m), 8.00 (1H, s), H.  
IR (KBr) 1669, 1607, 1497, 1456, 1422, 1265, 1250, 1194, 1161, 1127 cm<sup>-1</sup> 元素分析 C<sub>27</sub>H<sub>35</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Calcd. C, 74.11; H, 8.06; N, 3.20; Found. C, 74.12; H, 8.27; N, 3.04.

【0166】参考例59

アルゴン雰囲気下、8-ブロモ-1-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボン酸メチル(1.5g)、4-(2-プロポキシエトキシ)フェニルホウ酸(1.29g)および炭酸カリウム(1.23g)のトルエン-エタノール-水(45-4.5-4.5ml)混合物を室温で1時間攪拌した。反応系にテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.26g)を加え、4時間加熱還流した。室温まで冷却後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン1:49→1:19→1:9)で分離精製し、黄色の油状物として8-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボン酸メチル(1.10g)を得た。

<sup>1</sup>H-NMR (300MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.5 Hz), 0.98 (3H, t, J=7.4 Hz), 1.40-1.74 (6H, m), 2.54-2.58 (2H, m), 3.15-3.21 (2H, m), 3.46-3.53 (4H, m), 3.79-3.82 (5H, m), 4.15 (2H, t, J=4.8 Hz), 6.76 (1H, d, J=9.0 Hz), 6.95 (2H, d, J=8.7 Hz), 7.32 (1H, d, J=2.1 Hz), 7.36-7.45 (3H, m), 7.82 (1H, s).

## 【0167】参考例60

8-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸メチル(1.10g)のエタノール-THF(20-10ml)混合溶液に、室温で1N水酸化ナトリウム水溶液(5.0ml)を加えた。60℃で16時間攪拌後、0℃に冷却し1N塩酸(6ml)を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。減圧下濃縮後、析出した結晶をろ過によって集めた。結晶をジイソプロピルエーテルで洗浄し、黄色の結晶として8-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-1-プロピル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸(0.80g)を得た。mp 202-204℃。

<sup>1</sup>H-NMR (200MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 0.94 (3H, t, J=7.4 Hz), 0.98 (3H, t, J=7.6 Hz), 1.35-1.86 (6H, m), 2.52-2.63 (2H, m), 3.11-3.25 (2H, m), 3.48-3.54 (4H, m), 3.80 (2H, t, J=5.1 Hz), 4.15 (2H, t, J=5.1 Hz), 6.77 (1H, d, J=9.6Hz), 6.96 (2H, d, J=8.8 Hz), 7.33-7.46 (4H, m), 7.98 (1H, s)。

IR (KBr) 1667, 1607, 1499, 1454, 1418, 1366, 1308, 1267, 1248, 1196, 1169, 1125, 835, 810 cm<sup>-1</sup>。

元素分析 C<sub>26</sub>H<sub>33</sub>N<sub>3</sub>O<sub>4</sub> Calcd. C, 73.73; H, 7.85; N, 3.31; Found. C, 73.46; H, 7.88; N, 3.07。

## 【0168】参考例61

4-アミノチオフェノール(2.5g)を水(2.5ml)およびイソプロパノール(10ml)に溶解し、トリエチルアミン(5.5ml)を加えた後、-15~-10℃に冷却した。5-(クロロメチル)-1-プロピル-1H-イミダゾール塩酸塩(3.9g)の水(2.5ml)溶液を-15~-10℃で滴下し、同温度で1時間攪拌した。イソプロパノールを減圧留去した後、メチルイソブチルケトン(25ml)を加え、有機層を水で洗浄した。有機層に活性炭(0.1g)を加え、室温で10分間攪拌した。有機層を濃縮し、メチルイソブチルケトン(30ml)に溶解した。別にジ-*p*-トルオイル-(D)-酒石酸(7.7g)をトルエン(90ml)、メチルイソブチルケトン(60ml)の混液に溶解し、水(3.6ml)を加えた。ついで上記のメチルイソブチルケトン溶液を2時間かけてゆっくり滴下した。1時間攪拌した後、30%過酸化水素水(6.8g)を加え、室温で24時間攪拌した。メタノール(30ml)を加え、50℃で8時間攪拌した。水(30ml)を加え、室温で5時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、水(30ml)で洗浄して、(-)-4-{[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル}フェニルアミン・ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸塩・1水和物を得た(7.1g、53%)。

## 【0169】参考例62

(-)-4-{[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフェニル}フェニルアミン・ジ-*p*-トルオイル-D-酒石酸塩・1水和物(5g)に1N塩酸(25ml)および酢酸エチル(15ml)を加えて逆抽出した。水層に25%炭酸カリウム水溶液(25ml)を加え(pH9)、酢酸エチル-IPA(4:1)(25ml)で3回抽出した。有機層を飽和食塩水(25ml)で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を留去して(-)-4-{[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル}フェニルアミンを得た。

## 【0170】参考例63

8-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボン酸(90g)のTHF(7.5ml)溶液にDMF(460mg)を加え、塩化チオニル(24.9g)を10~15℃で滴下し、同温度で40分間攪拌した。別に(-)-4-{[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル}フェニルアミンのTHF(540ml)溶液にピリジン(55.18g)を加え、5℃以下にした後、上記酸クロリド溶液を5℃以下で滴下し、同温度で2.8時間攪拌した。水(540ml)および20%クエン酸水溶液(360ml)を加え、減圧下にTHFを留去した後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を水、飽和重曹水、水で順次洗浄後、溶媒を留去した。残留物にアセトニトリル(720ml)および酢酸エチル(720ml)を加え、メタンスルホン酸(18.2g)を滴下し、室温で1時間攪拌した。析出した結晶をろ取し、(-)-8-[4-(2-プロポキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-(4-{[(1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル)メチル]スルフィニル}フェニル)-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンゾアゾシン-5-カルボキシアミド・メタンスルホン酸塩を黄色結晶として得た(141.8g、94.4%)。

## 【0171】実験例

(1) ヒトCCR5ケモカインレセプターのクローニング

ヒト脾臓 cDNA から PCR 法で CCR5 遺伝子のクローニングを行った。0.5ng の脾臓 cDNA (東洋紡, QUICK-Clone cDNA) を鋳型とし、Sanson らが報告 (Biochemistry 35 (11), 3362-3367 (1996)) している CCR5 遺伝子塩基配列を参考に作製したプライマーセット

WO99/32100 の実験例 (1) に記載の配列番号: 1 [配列の長さ: 34; 配列の型: 核酸; 鎖の数: 一本鎖; トポロジー: 直鎖状; 配列の種類: 他の核酸合成 DNA] と WO99/32100 の実験例 (1) に記載の配列番号: 2 [配列の長さ: 34; 配列の型: 核

酸；鎖の数：一本鎖；トポロジー：直鎖状；配列の種類：他の核酸 合成DNA〕を各25pmol ずつ添加し、Takara EX Taq (宝酒造) を使用して、PCR反応をDNAサーマルサイクラー480 (パーキンエルマー) にて行った(反応条件：95℃で1分間、60℃で1分間、75℃で5分間を30サイクル)。そのPCR産物をアガロースゲル電気泳動し、約1.0kb のDNA断片を回収した後、Original TA Cloning Kit (フナコシ) を用いて、CCR5遺伝子をクローニングした。

#### (2) ヒトCCR5発現用プラスミドの作製

上記で得られたプラスミドを制限酵素XbaI (宝酒造) とBamHI (宝酒造) で消化した後、アガロースゲル電気泳動して約1.0kb のDNA断片を回収した。そのDNA断片とXbaIとBamHI で消化した動物細胞用発現プラスミド pcDNA3.1 (フナコシ) を混合し、DNA Ligation Kit Ver. 2 (宝酒造) で連結して、大腸菌JM109のコンピテントセル (宝酒造) を形質転換することでプラスミド pCCR5を得た。

【0172】(3) ヒトCCR5発現用プラスミドのCHO-K1細胞への導入と発現  
10%ウシ胎児血清 (ライフテックオリエンタル) を含むハムF12培地 (日本製薬) を用いてティッシュカルチャーフラスコ750ml (ベクトンディキンソン) で生育させたCHO-K1細胞を0.5g/L トリプシン-0.2g/L EDTA (ライフテックオリエンタル) で剥がした後、細胞をPBS (ライフテックオリエンタル) で洗浄して遠心(1000rpm, 5分)し、PBSで懸濁した。次に、ジーンバルサー (バイオラッド社) を用いて、下記の条件に従って、DNAを細胞に導入した。即ち、0.4cm ギャップのキューベットに8×10<sup>6</sup>細胞と10μg のヒトCCR5発現用プラスミド pCCR5を加え、電圧0.25kV、キャパシタンス960μF 下でエレクトロポレーションした。その後、細胞を10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地に移し、24時間培養後、再び細胞を剥がして遠心し、次に、ジェネティシン (ライフテックオリエンタル) を500μg/mlになるように加えた10%ウシ胎児血清を含むハムF12培地で懸濁し、10<sup>4</sup>細胞/mlとなるように希釈して96ウェルプレート (ベクトンディキンソン) に播種して、ジェネティシン耐性株を得た。次に、得られたジェネティシン耐性株を96ウェルプレート (ベクトンディキンソン) で培養した後、耐性株の中からCCR5発現細胞を選択した。即ち、200pMの〔125I〕-RANTES (アマーシャム) をリガンドとして添加したアッセイバッファー (0.5%BSA, 20mM HEPES (和光純薬, pH7.2) を含むハムF12培地) 中で室温にて40分間結合反応を行い、氷冷したPBSで洗浄後、1M NaOHを50μl/ウェルで添

加し攪拌して、γ-カウンターで放射活性を測定することで、リガンドが特異的に結合した細胞、CCR5/CHO株を選択した。

#### 【0173】(4) CCR5拮抗作用に基づく化合物の評価

96ウェルマイクロプレートに5×10<sup>4</sup>細胞/ウェルでCCR5/CHO株を播種し、24時間培養して培地を吸引除去後、試験化合物(1μM) 含んだアッセイバッファーを各ウェルに加え、リガンドである〔125I〕-RANTES (アマーシャム) を100pMになるように添加後、室温で40分間反応した。次に、アッセイバッファーを吸引除去後、冷却したPBSで2回洗浄した。次に、200μl のマイクロシンチ-20 (パッカード) を各ウェルに加え、トップカウント (パッカード) で放射活性を計測した。上記の方法に従って、試験化合物のCCR5結合阻害率を測定した。結果を表1に示す。

化合物番号	結合阻害率 (%)
1	94
2	96
3	91
4	100
5	86
6	98
7	100
8	99
9	100
14	98
22	98
23	97
26	100
32	100
34	97
35	100
36	97
37	100
38	94
39	99
42	90
45	96
46	99
48	97
49	91
50	93
52	96
53	100

#### 【0174】

##### 製剤例1 カプセル剤

(1) (S)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル

-N-[4-[ [N-メチル-N-(テトラヒドロピラン-4-イル) アミノ]  
メチル] フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5  
-カルボキサミド 40mg

(2) ラクトース 61mg

(3) 微結晶セルロース 18mg

(4) ステアリン酸マグネシウム 1mg

1カプセル(内容物) 120mg

(1)、(2)、(3)および(4)を混和した後、ゼ 【0175】

ラチンカプセルに封入する。

#### 製剤例2 カプセル剤

(1) (S)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル]-1-イソブチ  
ル-N-[4-[ [ (1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル]  
スルフィニル] フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシ  
ン-5-カルボキサミド メタンスルホン酸塩

40mg

(2) ラクトース 61mg

(3) 微結晶セルロース 18mg

(4) ステアリン酸マグネシウム 1mg

1カプセル(内容物) 120mg

(1)、(2)、(3)および(4)を混和した後、ゼ 【0176】

ラチンカプセルに封入する。

#### 製剤例3 カプセル剤

(1) (S)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル]-1-プロピル  
-N-[4-[ [ (1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] ス  
ルフィニル] フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシ  
ン-5-カルボキサミド メタンスルホン酸塩

40mg

(2) ラクトース 61mg

(3) 微結晶セルロース 18mg

(4) ステアリン酸マグネシウム 1mg

1カプセル(内容物) 120mg

(1)、(2)、(3)および(4)を混和した後、ゼ 【0177】

ラチンカプセルに封入する。

#### 製剤例4 錠剤

(1) (S)-1-イソブチル-8-[4-(2-プロポキシエトキシ) フェニ  
ル]-N-[4-[ [ (1-プロピル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル]  
スルフィニル] フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾ  
シン-5-カルボキサミド 40mg

(2) マンニトール 51.2mg

(3) 微結晶セルロース 18mg

(4) ヒドロキシプロピルセルロース 3.6mg

(5) クロスカルメロースナトリウム 6mg

(6) ステアリン酸マグネシウム 1.2mg

1錠 120mg

(1)、(2)、(3)および(4)を混和、顆粒化す 成型する。  
る。この顆粒に(5)および(6)を加えて錠剤に加圧 【0178】

#### 製剤例5 錠剤

(1) (S)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ) フェニル]-1-[ (1-  
メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メチル]-N-[4-[ [ (1-プロピ  
ル-1H-イミダゾール-5-イル) メチル] スルフィニル] フェニル]-1,

2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド  
40mg

(2) マンニトール	51.2mg
(3) 微結晶セルロース	18mg
(4) ヒドロキシアルビルセルロース	3.6mg
(5) クロスカルメロースナトリウム	6mg
(6) ステアリン酸マグネシウム	1.2mg
1錠	120mg

(1)、(2)、(3)および(4)を混和、顆粒化する。この顆粒に(5)および(6)を加えて錠剤に加圧成型する。 【0179】

## 製剤例6 錠剤

(1) (S)-8-[4-(2-ブトキシエトキシ)フェニル]-1-イソブチル-N-[4-[[4-プロピル-4H-1, 2, 4-トリアゾール-3-イル)メチル]スルフィニル]フェニル]-1, 2, 3, 4-テトラヒドロ-1-ベンズアゾシン-5-カルボキサミド  
40mg

(2) マンニトール	51.2mg
(3) 微結晶セルロース	18mg
(4) ヒドロキシアルビルセルロース	3.6mg
(5) クロスカルメロースナトリウム	6mg
(6) ステアリン酸マグネシウム	1.2mg
1錠	120mg

(1)、(2)、(3)および(4)を混和、顆粒化する。この顆粒に(5)および(6)を加えて錠剤に加圧成型する。 【0180】

【発明の効果】本発明の式[I]で表される化合物またはその塩は、強いCCR5拮抗作用を有するので、ヒトにおける種々のHIVの感染症、例えばAIDSの予防ならびに治療のために有利に使用できる。

## フロントページの続き

(51)Int. Cl. <sup>7</sup>	識別記号	F I	テマコード(参考)
A 61 K 31/472		A 61 K 31/472	
31/496		31/496	
31/513		31/513	
31/536		31/536	
31/5513		31/5513	
31/7072		31/7072	
31/708		31/708	
45/00		45/00	
A 61 P 9/10		A 61 P 9/10	
	101		101
13/12		13/12	
29/00	101	29/00	101
31/18		31/18	
37/02		37/02	
37/06		37/06	
37/08		37/08	
43/00	111	43/00	111
	123		123
C 07 D 403/14		C 07 D 403/14	

405/12  
// C 0 7 M 7:00

(72)発明者 神崎 直之  
大阪府茨木市大正町2番15-203  
(72)発明者 瀬戸 雅樹  
大阪府茨木市学園町5番4-206号  
(72)発明者 飯澤 祐史  
京都府向日市寺戸町殿長31番地20

405/12  
C 0 7 M 7:00

Fターム(参考) 4C063 AA01 AA03 BB08 BB09 EE01  
4C084 AA16 MA02 MA17 MA23 MA31  
MA35 MA37 MA41 MA43 MA52  
MA55 ZA362 ZA452 ZA812  
ZB072 ZB082 ZB132 ZB152  
ZB332 ZC202 ZC412  
4C086 AA01 AA02 AA03 BC30 BC33  
BC36 BC38 BC50 BC60 BC74  
BC82 CB11 EA17 EA18 GA02  
GA07 GA08 GA16 MA01 MA02  
MA04 MA05 MA17 MA23 MA31  
MA35 MA37 MA41 MA43 MA52  
MA55 NA14 NA15 ZA36 ZA45  
ZA81 ZB07 ZB08 ZB13 ZB15  
ZB33 ZC20 ZC42